

Endokrinologische Untersuchung
zur Spezifität von traditionellen
chinesischen Akupunkturpunkten

Franz Heller

Diss
München
1986

Aus der Psychiatrischen Klinik
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

**Endokrinologische Untersuchung
zur Spezifität von
traditionellen chinesischen Akupunkturpunkten**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franz Heller
aus
Baden-Baden
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Matussek

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippus

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. März 1986

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	6
1.1. Geschichte der Akupunktur	6
1.2. Grundlagen der traditionellen chinesischen Akupunkturlehre	7
1.3. Weiterentwicklung der Akupunkturtechnik	8
1.4. Akupunktur als analgetisches Agens	9
1.4.1. Akupunktur in der Anaesthesie	9
1.4.2. Schmerztherapie durch Akupunktur	10
1.4.3. Experimentelle Veränderung der Schmerzschwelle durch Akupunktur	11
1.5. Physiologie des Schmerzgeschehens	12
1.5.1. Schmerzleitung und Schmerzwahrnehmung	12
1.5.2. Einfluß der Schmerzqualität auf neurophysiologische Vorgänge der Schmerzübertragung	13
1.5.3. Beziehung neuroendokriner Substanzen zu den neuronalen Strukturen der Schmerzübertragung	13
1.5.3.1. Peptide mit opiatähnlicher intrinsischer Aktivität	14
1.5.3.2. Substanz P	16
1.5.3.3. Monoamine	16
1.5.3.4. Andere Neuropeptide	18
1.6. Potentielle Mechanismen der Akupunktur-Analgesie	18
1.6.1. "gate-control-theory"	18
1.6.2. "diffuse noxious inhibitory controls"	20
1.6.3. Opioide und non-opioide Faktoren	21

1.6.3.1.	Endogenes Opiatsystem	21
1.6.3.2.	Monoamine	24
1.6.4.	Plazeboeffekt	25
1.6.5.	Vegetative Auswirkungen	28
1.7.	Wertigkeit der traditionellen chinesischen Akupunkturpunkte	31
2.	Problemstellung und Ziel der Arbeit	36
3.	Material und Methoden	38
3.1.	Probandenauswahl	38
3.2.	Akupunktur	38
3.3.	Versuchsablauf	39
3.4.	Verarbeitung der Blutproben	41
3.5.	Labor-Methoden	41
3.5.1.	β -Endorphin-Bestimmung	41
3.5.2.	Cortisol-Bestimmung	42
3.5.3.	Noradrenalin-Bestimmung	43
3.5.4.	Prolaktin-Bestimmung	43
3.6.	Statistik	44
4.	Ergebnisse	45
4.1.	β -Endorphin	45
4.2.	Cortisol	48
4.3.	Noradrenalin	51
4.4.	Prolaktin	54
4.5.	Stromintensität	57
4.6.	Korrelationsberechnungen	57
5.	Diskussion	58
5.1.	Spezifität der traditionellen Akupunkturpunkte	58

5.2.	Veränderung der Plasma- β -Endorphin-Konzentration	61
5.3.	Veränderung der Plasma-Cortisol-Konzentration	65
5.4.	Veränderung der Plasma-Noradrenalin-Konzentration	67
5.5.	Veränderung der Plasma-Prolaktin-Konzentration	70
5.6.	Einfluß der basalen β -Endorphin-Konzentration im Plasma auf die individuelle Schmerztoleranz	71
6.	Zusammenfassung	73
7.	Literatur	76

1. Einleitung

1.1. Geschichte der Akupunktur

Die Akupunktur soll nach chinesischen Überlieferungen vor ungefähr 5000 Jahren von Kaiser Hoang-Ti entdeckt worden sein [6]. Sie breitete sich zunächst in den fernöstlichen Ländern aus, bevor sie im 17. Jahrhundert – hauptsächlich durch Berichte von in der Mission tätigen Jesuiten – den Westeuropäern zur Kenntnis gebracht wurde. Seither erfreut sie sich wechselnder Beliebtheit und Anerkennung, wobei sich in der Schulmedizin euphorische Befürwortung und skeptische Ablehnung bis heute gegenüberstehen. Sogar in China wurde die Akupunktur zeitweise abgelehnt. Z. B. entfernte der Kaiser zu Beginn des 19. Jahrhunderts dieses Therapie- und Diagnoseverfahren aus dem Lehrplan der kaiserlichen Medizin-Fakultät [85]. Einen neuerlichen Aufschwung erlebte die Akupunktur im Zeichen der maoistischen Kulturrevolution wohl vor allem deswegen, weil nur durch die Anwendung kostensparender medizinischer Hilfsmittel die ärztliche Versorgung eines so zahlreichen Volkes gewährleistet werden konnte. Chinas Öffnung zum Westen, die durch den China-Besuch des amerikanischen Präsidenten Nixon symbolisch bekräftigt wurde, sorgte erneut in unseren Breiten für ein Interesse an dieser Heilmethode. Dadurch nahmen auch die Versuche von wissenschaftlicher Seite zu, der Akupunktur durch physiologisch vertretbare Erklärungsmodelle zu einer rationalen Basis zu verhelfen. Diese Versuche dauern mit wechselndem Erfolg bis heute an.

1.2. Grundlagen der traditionellen chinesischen Akupunkturlehre

Das Selbstverständnis der Akupunktur ist mit dem Gefüge einer vorwissenschaftlich naiven Naturphilosophie untrennbar verbunden. Dieser liegt im wesentlichen die Annahme einer Existenz von zwei rivalisierenden Hauptkräften zugrunde: dem männlichen Prinzip „Yin“ und dem weiblichen Prinzip „Yang“. Sind diese beiden Kräfte im menschlichen Körper im Gleichgewicht, entsteht in den „Meridianen“, 12 Kanälen, die den Körper von Kopf bis Fuß überspannen, ein harmonischer Energiefluß („chi“). Auf den Meridianen befinden sich je nach Angabe 400–1000 Punkte, an denen, zum Zwecke der Therapie oder Diagnose, Nadeln eingestochen und je nach Indikation, nach links oder rechts rotiert werden. Durch diese Prozedur soll eine Störung des Energieflusses und damit die auf dieser Störung beruhenden Krankheitssymptomatik geheilt werden können. Auch soll eine Diagnose durch Messung sog. Energiepulse möglich sein. Die Akupunkturpunkte unterscheiden sich voneinander durch ihre genau definierte anatomische Lagebeziehung, ihren Indikationsbereich und ein bestimmtes Zielorgan, nach dem sie auch benannt sind (z. B. „hoku“, auf englisch: large intestine oder abgekürzt: L.I.4, im deutschen Sprachraum auch „Dickdarm 4 bzw. Di 4“ genannt).

Berichte von Therapieversuchen bei Krankheiten wie Schizophrenie, paralytischem Ileus, bakterieller Ruhr, Katarakt und dergleichen [33, 53, 85] verdeutlichen, daß der Einsatz von Akupunktur als Allheilmittel unübersehbare Gefahren mit sich bringt und die Behandlungsfreudigkeit mancher Akupunktur-Therapeuten keine Grenze zu kennen scheint.

1.3. Weiterentwicklung der Akupunkturtechnik

Ende der 50er Jahre wurde bekannt, daß die bei der Nadelrotation erzeugten Impulse ohne Wirkungsverlust durch Stromimpulse geeigneter Beschaffenheit ersetzt werden können. Daraufhin wurden Transistorgeräte entwickelt, die zur Erzeugung der erforderlichen Stromimpulse geeignet waren und als „Elektro-Akupunktur-Geräte“ vermarktet und damit einem großen Publikum zugänglich gemacht wurden. Obwohl manche Autoren der Überzeugung sind, daß damit die ursprüngliche Qualität der Akupunktur abhanden gekommen sei [33], ist die Elektroakupunktur heute weit verbreitet und findet bei Therapeuten und Patienten großen Anklang. Eine andere Akupunkturvariante ist die „transkutane elektrische Nervstimulation“, die vor allem in den USA verbreitet ist und in Veröffentlichungen als TNS oder TENS bezeichnet wird. Bei dieser Prozedur werden anstelle von Nadeln Klebeelektroden verwendet, über die an bestimmte, nach neurologischen Gesichtspunkten ausgewählte Hautareale, Stromimpulse unterschiedlicher Intensität und Frequenz abgegeben werden. Bei einem ähnlichen Verfahren werden die Flächenelektroden auf Akupunkturpunkte aufgeklebt. In manchen Veröffentlichungen wird leider, wenn von Akupunktur die Rede ist, nicht differenziert, ob es sich um traditionelle chinesische Akupunktur ohne Elektrostimulation (TCA) oder um Elektroakupunktur (EAP) oder gar um transkutane elektrische Nervstimulation (TNS) handelt. Alle genannten Verfahren werden unter den Begriffen Akupunktur und akupunkturähnliche Verfahren oder auch Elektrostimulations-Verfahren bzw. Elektrostimulations-Anaesthesie zusammengefaßt [6, 10, 12, 17, 33, 74, 89].

1.4. Akupunktur als analgetisches Agens

Seit der ersten Anwendung von Akupunktur in der Anaesthesiologie und Schmerztherapie ist kaum mehr als ein Vierteljahrhundert vergangen. Als bekannt wurde, daß in China Abdominaloperationen bei Patienten unter alleiniger Gabe von Akupunktur als Anaesthetikum durchgeführt würden, bestand die Reaktion in den westlichen Ländern aus Erstaunen und Skepsis. Die Skepsis konnte auch nicht durch Dokumentationsfilme beseitigt werden, in denen man Patienten zeigte, die angeregt plauderten, während an ihnen große Abdominaloperationen durchgeführt wurden [85, 89]. Von kritischen Beobachtern wurden diese Berichte zumindest stark relativiert [6, 33, 83, 85, 89]. Allerdings wurde im Laufe des letzten Jahrzehnts durch methodisch einwandfreie kontrollierte Untersuchungen bestätigt, daß Akupunktur einen meßbaren analgetischen Effekt bei Mensch und Tier zu erzeugen vermag [8, 17, 19, 23, 32, 35, 41, 78, 91, 103].

1.4.1. Akupunktur in der Anaesthesie

Nach westlicher Medizin-Ethik ist eine alleinige Anwendung von Akupunktur als Anaesthetikum nicht denkbar. Daher entschlossen sich einige Anaesthesisten zu einer kombinierten Anwendung von Neuroleptanaesthesie bei gleichzeitiger Elektrostimulation bestimmter Akupunkturpunkte und nannte diese Form der Narkose „Kombinierte Elektrostimulations-Anaesthesie“, die unter anderem mit einem Opiat und N_2O/O_2 Beatmung erzielt wird. [3, 32, 43, 87]. Die analgetische Wirkung dieser Methode wurde anhand von Messung des intraoperativen Schwitzverhaltens, Bestimmung des Plasma-Cortisols [87] sowie der Einsparung von Narkotika gegenüber konventioneller Anaesthesie beurteilt.

Kritische Stimmen gaben Anlaß zu der Vermutung, daß Akupunktur zum überwiegenden Teil ein Placebo für Anaesthesisten ist, die sich mit einer geringeren Analgesie-Tiefe zufrieden geben [83]. Andererseits werden nicht-medikamentöse Verfahren zur Schmerzunterdrückung als willkommene Ergänzung im Instrumentarium der Anaesthesie begrüßt [32]. *Hammerle et al.* machen allerdings darauf aufmerksam, daß diese Form der Narkose für den Patienten einen größeren Streßreiz darstellt, und die damit verbundene stärkere Katecholamin-Ausschüttung vor allem bei koronaren Risikopatienten einen limitierenden Faktor bildet [43].

1.4.2. Schmerztherapie durch Akupunktur

Eine der wichtigsten klinischen Anwendungsbereiche für Akupunktur ist heute der Versuch, chronische Schmerzzustände verschiedener Genese mit diesem nur wenig belastenden Verfahren zu lindern oder zu beseitigen. Dies gilt vor allem dann, wenn medikamentöse Behandlung nur geringe Wirkung hatte. Einige kontrollierte Studien berichten von dem erfolgreichen Einsatz von Akupunktur bei Schmerzsyndromen wie beispielsweise chronischen Rückenschmerzen [73], Schmerzen infolge einer Osteoarthritis [38], Spannungskopfschmerzen [50], Schmerzkrisen bei Sichelzellanämie [28], Trigeminusneuralgie [84], „Tennisellbogen“ [15] sowie Schmerzen bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen [26]. Die vergleichende Beurteilung dieser Ergebnisse ist jedoch nur mit Einschränkung möglich, da in fast jeder Studie mit anderen Methoden gearbeitet wird oder nur unvollständige Angaben hierüber gemacht werden.

1.4.3. Experimentelle Veränderung der Schmerzschwelle durch Akupunktur

In zahlreichen Tierexperimenten wurde gezeigt, daß sich durch Verabreichung von Akupunktur die individuelle Schmerzempfindlichkeit gegenüber experimentellen Schmerzreizen abschwächen läßt. Bei akupunktierten Kaninchen verzögerte sich die Vermeidungsreaktion auf einen gegebenen Hitzereiz [41, 42]. Mäuse reagierten auf ein schmerzhaftes Ereignis später mit Schmerzscreien, wenn ihnen Akupunktur verabreicht worden war: die sog. „squeak-latency“ hatte sich erhöht [22, 23]. Ebenso konnte bei Ratten die „tail-flick-latency“ erhöht werden. Ein Untersucher berichtete sogar vom Eintreten eines kataleptischen Zustands bei akupunktierten Ratten [29].

Um die Veränderung der Schmerzsensibilität bei freiwilligen Probanden zu messen, wird in der Mehrzahl der Fälle eine Versuchsanordnung gewählt, bei der ein schmerzhafter Stromimpuls am Zahnfleisch gesetzt und dabei ein EEG abgeleitet wird. Wie *Chen* und *Chapman* nachweisen konnten, läßt sich eine Veränderung der Amplitude der somato-sensorisch evozierten Potentiale mit einer Veränderung der Schmerzsensibilität korrelieren [20]. *Chapman et al.* zeigten unter Anwendung dieses Versuchsaufbaus, daß sich bei freiwilligen Probanden, die somatosensorisch evozierten Potentiale im EEG unter Akupunktur mit einer kleineren Amplitude darstellten als ohne Akupunktur [18]. Dadurch ließen sich die Ergebnisse aus früheren Untersuchungen, bei denen ebenfalls eine Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber experimentellen Schmerzreizen nach Verabreichung von Akupunktur beobachtet wurde, bestätigen [8, 72].

1.5. Physiologie des Schmerzgeschehens

Kontinuierliche Fortschritte bei der Aufklärung der komplexen Vorgänge, die für die spezifische Wahrnehmung „Schmerz“ verantwortlich sind, schufen erst die Voraussetzung für ein wissenschaftliches Verständnis möglicher Mechanismen der Akupunktur-Analgesie. Es folgt daher ein kurzer Überblick über den gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse auf dem Gebiet der Schmerzforschung, die für die Erklärung hypothetischer Mechanismen der Akupunkturanalgesie von Bedeutung sind.

1.5.1. Schmerzleitung und Schmerzwahrnehmung

Ein verabreichter, schmerzhafter Stimulus aktiviert hauptsächlich nicht-myelinisierte Nervenfasern von kleinem Durchmesser und hoher Erregungsschwelle der Gruppe A δ und C. Jedoch sind auch myelinisierte Fasern durch zeitliche oder räumliche Summation der Entladungsrate in der Lage, diese Aufgabe zu übernehmen [7, 96]. In den Hinterhörnern des Rückenmarks werden diese Impulse auf Zellen übertragen, die eine spezifisch nozizeptive Eigenschaft besitzen und die Schmerzinformation sowohl monosynaptisch als auch polysynaptisch an höhere Strukturen weiterleiten. Die Existenz solcher Zellen konnte hauptsächlich in der Lamina 1 und 5, sowie in der substantia gelatinosa nachgewiesen werden [96]. Von dort projizieren sich lange Neurone, die im tractus spinothalamicus verlaufen, direkt auf den Thalamus. Aber auch kurze Interneurone leiten Schmerz zentralwärts, was indirekt durch erfolglose Cordotomien bei Schmerzpatienten bewiesen wurde.

Bevor der Schmerz cortikale Strukturen erreicht und somit zu Bewußtsein gelangt, wird ihm auf mesenzephaler Ebene eine affektive Komponente zugeordnet. Die Schmerzwahrnehmung besteht somit aus einer

somatosensorischen und einer affektiven Komponente. Wiederum aus den Spätergebnissen zur Schmerzausschaltung durchgeführter Thalamotomien kann gefolgert werden, daß der Thalamus nicht der ausschließliche Kandidat für diese Funktion sein kann und Schmerzinformation auch auf anderen Bahnen zum Cortex geleitet wird.

1.5.2. Schmerzqualität

Es hat sich gezeigt, daß es bei der Beurteilung der analgetischen Eigenschaft eines beliebigen Agens von Bedeutung ist, ob der experimentell verabreichte Schmerzreiz, mittels dessen die analgetische Wirkung geprüft wird, phasischen oder tonischen Charakter hat. Im Experiment wird ein tonischer Schmerzreiz beispielsweise durch eine artifizielle Entzündung (mittels Formalin-Injektion ins Bindegewebe) erzeugt, während schmerzhafte phasische Reize durch Elektroschocks, Hitze und Ähnliches verabreicht werden. Es gelang *Abbot* und *Melzack* nachzuweisen, daß, in Abhängigkeit von der Qualität des experimentellen Schmerzreizes, der Schmerzunterdrückungseffekt eines Analgetikums durch jeweils andere, unterscheidbare Mechanismen zustandekommt [2, 75]. Dies könnte ebenso auf die Mechanismen der Akupunktur-Analgesie zutreffen und eine mögliche Ursache für die sich widersprechenden Ergebnisse der Arbeiten sein, die sich mit der analgetischen Wirkung von Akupunktur befassen.

1.5.3. Beziehung neurohumoraler Substanzen zu Strukturen der Schmerzwahrnehmung

Neuere Ergebnisse in der Schmerzforschung machen es sehr wahrscheinlich, daß die Übertragung eines Schmerzereignisses durch ver-

schiedene neuroendokrine Substanzen wie Neuropeptide und Monoamine in entscheidender Form auf präsynaptischer und postsynaptischer Ebene beeinflußt wird [11, 16, 45, 57, 92].

1.5.3.1. Peptide mit opiatähnlicher intrinsischer Aktivität

Im Jahr 1975 konnten *Hughes* und *Kosterlitz* die beiden ersten endogenen Liganden von Opiatrezeptoren identifizieren: Leucin- und Methionin-Enkephalin, zwei Pentapeptide [47]. In der Folge wurden eine Reihe weiterer endogener Opioide entdeckt, sodaß derzeit unter der Bezeichnung „Endorphine“ u. a. folgende Peptide zusammengefaßt werden: Met-Enkephalin, β -Endorphin, Leu-Enkephalin, Dynorphin, α - und γ -Endorphin, α - und β -Neoendorphin, sowie β -Lipotropin, das neben der Eigenschaft als Prekursor-Molekül von β -Endorphin eine eigene opiatähnlich-analgetische Wirksamkeit haben soll [37].

Die physiologische Distribution dieser Peptide im Organismus gilt heute als weitgehend bekannt [9, 11, 27]. Wichtig für die vorliegende Untersuchung ist vor allem die vielfach bestätigte Tatsache, daß die im Plasma zirkulierenden Endorphine aus der Hypophyse stammen, wo sie aus Proopiocortin abgespalten und gemeinsam mit ACTH sezerniert werden. Endorphine im Liquor haben ihren Ursprungsort im ZNS, was einerseits durch direkte radioimmunologische und histologische Verfahren nachgewiesen wurde, andererseits aus der Tatsache hervorgeht, daß, obwohl Endorphine aufgrund ihrer schwachen Lipophilie nur wenig liquorgängig sind, bei Patienten mit Panhypopituitarismus nahezu normale Liquor-Endorphinspiegel vorhanden sind. Verschiedene Strukturen des zentralen Nervensystems weisen hohe Konzentrationen von endorphinähnlich immunoreaktivem Material auf, so zum Beispiel die periaquae-

duktale und die periventriculäre graue Substanz, nucleus raphe magnus, nucleus caudatus, globus pallidus, limbische Areale, sowie einige Interneurone im Rückenmark. Bemerkenswert ist hierbei vor allem, daß durch die elektrische Stimulation einiger dieser genannten Strukturen eine profunde Analgesie erzielt werden kann, die durch den Opiat-Antagonisten Naloxon rückgängig zu machen ist [46, 74] und mit einer Erhöhung der β -Endorphin-Konzentration im Liquor einhergeht.

Außer dieser Beobachtung sprechen vor allem folgende Befunde für eine Beziehung des endogenen Opiatsystems zu Vorgängen in der Schmerzübertragung:

- die hohe Dichte von Opiatrezeptoren der bisher bekannten Gruppen μ , κ und δ in Strukturen, die dem Schmerzübertragungssystem zugeordnet werden [47, 57],
- die Fähigkeit des μ -spezifischen Opiatrezeptorenblockers Naloxon sowohl klinische Schmerzen zu verstärken [61], als auch bei gesunden Probanden Hyperalgesie zu erzeugen [16],
- die analgetische Potenz des Enkephalinase-Inhibitors D-Phenylalanin [23, 24],
- die Tatsache, daß durch intraventriculäre Applikation von bestimmten Endorphinen eine langanhaltende starke Analgesie zu erzielen ist [27].

Wall weist jedoch darauf hin, daß die Rolle des endogenen Opiatsystems bei den komplexen Abläufen des Schmerzgeschehens bei weitem nicht restlos aufgeklärt ist [98]. In den meisten Veröffentlichungen wird die Auffassung vertreten, daß Opioide wohl eher eine das Schmerzübertragungssystem modulierende Wirkung entfalten und nicht die eintreffenden Schmerzimpulse direkt unterdrücken.

1.5.3.2. Substanz P

Dieses Undekapeptid wurde sowohl in primären afferenten Nervenfasern, die zur Schmerzleitung fähig sind, als auch in den Hinterhörnern des Rückenmarks in hohen Konzentrationen angetroffen. Eine Beteiligung dieses Neuropeptids an der Übertragung und Modulation von Schmerzimpulsen gilt hauptsächlich wegen folgender Befunde als sehr wahrscheinlich:

- Enkephalin und Morphin verursachen in den spinalen Trigemuskernen eine signifikante Inhibition von Substanz P-haltigen Neuronen [92]

- in den Hinterhörnern des Rückenmarks findet sich eine räumliche Überlappung von Enkephalin-haltigen mit Substanz P-haltigen Neuronen bei einer gleichzeitig vorhandenen hohen Dichte an Opiatrezeptoren der Gruppe μ [45].

1.5.3.3. Monoamine

Von den klassischen Neurotransmittern scheinen vor allem Serotonin und Noradrenalin spezifische Wirkungen auf die Übertragung von Schmerzimpulsen zu haben. Serotonin soll neueren Befunden zufolge maßgeblich beim Zustandekommen einer Opiat-Analgesie beteiligt sein, was hauptsächlich durch deren Abschwächung nach Verabreichung von Serotonin-Synthese-Hemmern wahrscheinlich gemacht wurde. Desgleichen wurde Serotonin als möglicher Mediator des analgetischen Effekts von Elektrostimulation bestimmter Hirnareale und elektrischer Hintersäulenstimulation (DCS = dorsal column stimulation), als auch von Elektroakupunktur, die mit hochfrequentem Strom verabreicht wird, diskutiert. Auch das Phänomen der DNIC (diffuse noxious inhibi-

tory control), von dem später noch ausführlich die Rede sein wird, beinhaltet als zugrundeliegendes Substrat höchstwahrscheinlich eine Aktivierung deszendierender inhibitorischer serotonerger Bahnen [13].

Inwieweit noradrenerge Bahnen Einfluß auf die Übertragung eintreffender Schmerzimpulse haben, ist noch nicht vollständig geklärt. Es wurden einander entgegengesetzte Wirkungen in Abhängigkeit vom Ort des Geschehens beobachtet. Auf zentraler Ebene soll Noradrenalin, wie *Han et al.* berichten, bei Ratten eine Hyperalgesie bewirken, *Hökfelt et al.* lieferten Hinweise, daß dies auch auf den Menschen zutreffen könnte [40, 45]; auf spinaler Ebene scheint jedoch eine noradrenerge Hemmung nozizeptiver Zellen möglich zu sein, die bei der Katze durch α -Rezeptorenblockade, wie *Jeftinija et al.* nachwiesen, rückgängig gemacht werden kann [49]. Diese noradrenerge Hemmung der spinalen nozizeptiven Zellen scheint nicht mit einer Aktivierung endorphiner Strukturen einherzugehen, da die zusätzliche Gabe von Naloxon keine antagonistischen Effekte verursachte. Die Existenz einer vom Opiatsystem unabhängigen noradrenergen Beeinflussung der Schmerzübertragung parallel zum inhibitorischen Serotonin-System wäre eine mögliche Erklärung für die Dissoziation der Mechanismen, die für den analgetischen Effekt einer Verabreichung von Opiaten (oder auch von elektrischer Hirnstimulation) einerseits bei tonischen andererseits bei phasischen Schmerzreizen verantwortlich sind (2,75). Analog hierzu könnte es auch bei einer Untersuchung, die sich mit der Aufklärung der Analgesie-Mechanismen von Elektroakupunktur befaßt, von Bedeutung sein, mittels welcher Art von Schmerzreizen der analgetische Effekt überprüft wird.

1.5.3.4. Andere Neuropeptide

Obwohl eine Beteiligung anderer Peptide an der Schmerzmodulation als sehr wahrscheinlich gilt [45], kann bisher nur deren Koexistenz in verschiedenen neuronalen Strukturen mit Peptiden oder Transmittern, deren Beteiligung am Schmerzgeschehen als bekannt oder sehr wahrscheinlich gilt, festgestellt werden. Möglicherweise sind demnach auch Substanzen wie Neurotensin, Somatostatin, TRH, sowie einige, deren Struktur noch nicht identifiziert werden konnte, direkt oder indirekt an der Modulation der Schmerzübertragung beteiligt.

1.6. Potentielle Mechanismen der Akupunktur-Analgesie

Vor allem Ergebnisse bei der Erforschung der Wahrnehmung von Schmerz und Fortschritte in der Neuroendokrinologie führten zu einigen Hypothesen, welcher Art das der Akupunktur-Analgesie zugrundeliegende Substrat sein könnte.

1.6.1. „gate-control-theory“

Bereits im Jahre 1965 gelangten *Melzack* und *Wall* aufgrund neurophysiologischer Befunde zu ihrer Annahme, daß an irgendeiner Stelle der Strukturen, die zur Schmerzübertragung dienen, eine Art Filter existieren müsse, der die eintreffenden Schmerzimpulse modifizieren könne und deren Fortleitung in höhere Zentren beeinflusse [96]. Bekanntermaßen unterliegt die Beziehung der Schwere einer Verletzung und des dabei wahrgenommenen Schmerzes einer großen Variationsbreite, die in den Extremen: „Schmerz ohne Verletzung“ und „Verletzung ohne

Schmerz“ mündet. Folgende Annahmen, die der „gate-control-theory“ zugrundegelegt sind, bieten eine Erklärung:

○ Die Gegenwart einer Verletzung wird dem zentralen Nervensystem durch periphere Nervenfasern angezeigt. Bestimmte Fasern von kleinem Durchmesser, A δ und C, reagieren ausschließlich auf Verletzungssignale, andere Fasern mit niedrigerer Erregungsschwelle erhöhen ihre Entladungsrate und melden durch zeitliche Summation, ob der wahrgenommene Reiz schädigender Art ist.

○ Die Zellen im Rückenmark oder in den Trigeminskernen, die diese Verletzungssignale empfangen und dadurch erregt werden, können ebenfalls von afferenten Nervenfasern erregt oder gehemmt werden, die Informationen von nicht-schädigenden Reizen fortleiten.

○ Deszendierende Kontrollsysteme, die ihren Ursprung in bestimmten Stammhirnkernen haben, modulieren die Erregungsfähigkeit der vorher genannten nozizeptiven Zellen durch prä- oder postsynaptische Vorgänge.

In den Cortex gelangt auf diese Weise eine Schmerzinformation, die vorher durch mehrere Variable beeinflusst wurde. Das neurophysiologische Substrat zu dieser Hypothese besteht sowohl aus nozizeptiven Zellen mit konvergierenden Afferenzen, die schmerzhaft und nicht-schmerzhaft Impulse übertragen und die in den Laminae I und V der Hinterhörner sowie in der substantia gelatinosa [97] angetroffen wurden, als auch aus deszendierenden inhibitorischen Bahnen, die sehr wahrscheinlich in der periaqueductalen grauen Substanz (PAG) und im nucleus raphe magnus (NRM) ihren Ursprung haben. Eine elektrische Stimulation von PAG oder NRM bewirkt eine Hemmung jener konvergenten nozizeptiven Zellen [46].

Berücksichtigt man das neurophysiologische Modell der „gate-control-theory“, kommen als mögliche Mechanismen der Akupunktur-Analgesie folgende Vorgänge in Betracht:

- die bei einer Akupunktur verabreichten Impulse treten im Konkurrenz zu vorhandenen Schmerzreizen und entfalten so eine hemmende Wirkung auf konvergente nozizeptive Zellen
- durch Akupunktur wird eine Aktivierung deszendierender inhibitorischer Bahnen bewirkt, die ihrerseits auf afferente nozizeptive Impulse hemmend wirken.

Zahlreiche Autoren vertreten daher die Ansicht, daß die „gate-control-theory“ brauchbare Ansatzpunkte zum Verständnis der Akupunktur-Analgesie liefert [9, 10, 17, 24, 38, 83, 93, 95, 102].

1.6.2. „diffuse noxious inhibitory controls“ (DNIC)

Le Bars und *Dickenson* gelang es, die Existenz eines auf konvergente nozizeptive Neurone hemmend wirkenden Mechanismus zu demonstrieren, der durch schmerzhafte Impulse ausgelöst wird, die nahezu an jeder beliebigen Stelle des Körpers verabreicht werden können, ohne daß es erforderlich wäre, daß diese Körperstellen eine direkte neuronale Beziehung zum exzitatorisch rezeptiven Gebiet desjenigen Neuron aufweisen, das durch diesen Mechanismus gehemmt wird [58]. Diese Hemmung wirkt auf alle Aktivitäten des konvergenten Neurons, auf solche, die durch nozizeptive Reize ausgelöst wurden, als auch auf Aktivitäten, die durch nicht-nozizeptive Signale leitende Afferenzen verursacht wurden. Die Eigenschaft, durch DNIC gehemmt zu werden, ist eine ausschließliche Spezifität dieser konvergenten Neurone, die sowohl Signale von A-Fasern als auch von C-Fasern erhalten. Neurone, die ausschließlich

Signale nur einer Kategorie verarbeiten, werden von DNIC nicht betroffen. Als weitere Voraussetzung für diesen Mechanismus gilt die Existenz einer intakten Schleife zu und von bestimmten Hirnstamm-Arealen, die ihrerseits serotonerge descendierende inhibitorische Axone auf die konvergenten nozizeptiven Zellen der Hinterhörner oder der kaudalen Trigeminiuskern projizieren [30].

Eine Beziehung zur Akupunktur ergibt sich nun aus der Tatsache, daß die Nadelung selbst bzw. die Rotation der tief ins Muskelgewebe eingestochenen Nadeln einen durchaus schmerzhaften Charakter hat, der von manchen Autoren als Voraussetzung für die Erzielung einer Akupunktur-Analgesie angesehen wird [17]. Ebenfalls wird Elektroakupunktur, die mit Strömen starker Intensität verabreicht wird, von den Probanden oder Patienten als durchaus schmerzhaft empfunden. Die Möglichkeit einer Beteiligung von DNIC am Zustandekommen der Akupunktur-Analgesie wird daher erwogen [64, 74].

1.6.3. Opioide und non-opioide Faktoren

1.6.3.1. Endogenes Opiatsystem

Price weist darauf hin, daß vor allem der typische Zeitverlauf einer Akupunktur-Analgesie, die mit niederfrequentem Stimulationsstrom von hoher Intensität erzielt wird, auf die Beteiligung eines neuroendokrinen Mechanismus schließen läßt: Erst ca. 2 Std. nach Stimulationsbeginn erreicht der analgetische Zustand seine maximale Tiefe und persistiert stundenlang, in Ausnahmefällen sogar einige Tage [78]. Nach Bekanntwerden der körpereigenen Peptide mit opiatähnlicher Aktivität, wurden zahlreiche Versuche unternommen, deren Rolle im Zusammen-

hang mit Akupunktur-Analgesie aufzuklären. Die Untersuchungen auf diesem Gebiet lassen sich in zwei Kategorien einteilen, und zwar in solche, bei denen verschiedene Vertreter der Endorphin-Gruppe in verschiedenen Kompartimenten direkt gemessen wurden, und in solche, bei denen der Versuch unternommen wurde, die Akupunktur-Analgesie durch Opiat-Rezeptoren-Blockade mittels Naloxon zu antagonisieren. Die bisher auf diesen Gebieten erzielten Ergebnisse sind jedoch sehr widersprüchlich. Nach verabreichter Akupunktur wurden im Plasma sowohl ein Anstieg [1, 35, 69, 71], keine Veränderung [56], als auch eine Abnahme [91] von β -Endorphin gemessen. Von einem Untersucher konnte ein Met-Enkephalin-Anstieg im Plasma beobachtet werden [56], wohingegen im Liquor nach Akupunktur keine Veränderung des Met-Enkephalin-Spiegels festgestellt werden konnte, wohl aber ein Anstieg von β -Endorphin [26, 84]. Eine Behandlung von Heroin-Abhängigen mit Elektroakupunktur dagegen hatte einen Anstieg von Met-Enkephalin im Liquor zur Folge, wobei der β -Endorphin-Spiegel – sowohl im Plasma, als auch im Liquor – unverändert blieb [25, 100, 101]. Als mögliche Gründe für die Inkonsistenz dieser Ergebnisse werden vor allem die Unterschiedlichkeit der Versuchsanordnungen (i. e. unterschiedliche Stimulationsparameter wie Stromfrequenz und -intensität, heterogenes Versuchskollektiv, bestehend sowohl aus gesunden Probanden, wie aus Schmerzpatienten und Heroinabhängigen, u. dgl. m.) zur Diskussion gestellt.

Ebenso uneinheitlich präsentieren sich die Resultate der Versuche, die Akupunktur-Analgesie durch Gabe von Naloxon zu antagonisieren. *Cheng* und *Pommeranz* konnten zeigen, daß die Naloxon-Reversibilität hauptsächlich von der Frequenz des bei der Elektroakupunktur verab-

reichten gepulsten Gleichstroms abhängt; mittels hochfrequenter Ströme erzielte Akupunktur-Analgesie konnte durch die Gabe von Naloxon (1mg/kgKG) bei Mäusen nicht aufgehoben werden, sondern ließ sich nur durch vorherige Verabreichung eines Serotonin-Synthese-Hemmers teilweise abschwächen. Analgesie, die durch niederfrequente Elektroakupunktur erzeugt wurde, konnte durch Naloxon vollständig rückgängig gemacht werden [22]. Schon früher berichtete *Mayer et al.* von der Naloxon-Reversibilität einer Analgesie, die manueller Nadelrotation erzielt worden war, wobei die Naloxon-Dosis, die den gesunden freiwilligen Probanden verabreicht wurde, 0,8 mg betrug [72]. Der Versuch von *Chapman et al.*, dieses Ergebnis zu reproduzieren, mißlang bei Verabreichung von niederfrequenter Elektroakupunktur und Naloxon-Gaben von 0,4 mg und 1,2 mg [18, 19]. Ebenso ließ sich eine akupunkturbedingte Schmerzlinderung bei chronischen Schmerzpatienten durch Naloxon nicht abschwächen [55, 60]. *Willer et al.* dagegen untersuchte die supressive Wirkung von Akupunktur auf den menschlichen Blinkreflex und konnte zeigen, daß niederfrequente Elektroakupunktur den Blinkreflex nur mäßig unterdrückte, wobei dieser Effekt sich als vollständig Naloxon-reversibel erwies. Hochfrequente transkutane Nervstimulation hatte hingegen eine starke Unterdrückung des Blinkreflex zur Folge, die durch Naloxon-Gaben nicht beeinflußbar war [102].

Diese sich widersprechenden Ergebnisse könnten unter anderem ihre Ursache darin haben, daß

○ mindestens zwei Mechanismen existieren, durch die der analgetische Effekt von Akupunktur vermittelt wird, wobei zum einen Naloxon-empfindliche μ -Rezeptoren und andere Faktoren des endogenen Opiat-systems, zum anderen Naloxon-unempfindliche k -oder δ -Rezeptoren in

Verbindung mit enkephalineren, serotonergen oder noradrenergen Bahnen involviert sind (*Han* hat erst kürzlich auf die Rolle von Dynorphin beim Zustandekommen von Akupunktur-Analgesie im Kaninchenversuch hingewiesen [42])

○ es von der Art des Schmerzreizes (tonisch oder phasisch) und von der Wahl der Stimulationsparameter (Frequenz und Intensität) abhängig ist, welcher dieser Mechanismen der akupunkturbedingten Analgesie zugrundeliegt.

1.6.3.2. Monoamine

Wie im Rattenversuch gezeigt werden konnte, scheint Noradrenalin auf zentraler Ebene an Vorgängen beteiligt zu sein, die den analgetischen Effekt von Akupunktur abschwächen [40]. Auf segmentaler spinaler Ebene dagegen entfaltet es eine starke analgetische Wirkung, die durch den α -adrenergen Rezeptorenblocker Phentolamin aufgehoben werden kann [13]. Ob und in welchem Maße noradrenerge Vorgänge für die Mechanismen der Akupunktur-Analgesie von Bedeutung sind, kann aufgrund der wenigen Daten, die zur Zeit vorliegen, nicht sicher beurteilt werden. Größere Wahrscheinlichkeit besteht indes, daß Serotonin maßgeblich am Zustandekommen einer Akupunktur-Analgesie bei hochfrequenter Elektroakupunktur beteiligt ist. In verschiedenen Tierexperimenten wurde der analgetische Effekt nach p-Chlorphenylalanin, einem Serotonin-Synthese-Hemmer aufgehoben [12, 13, 17, 22, 40].

Ein weiterer Hinweis auf eine Beteiligung von Serotonin bei der Akupunktur-Analgesie ergibt sich aus der Tatsache, daß sich der oben beschriebene DNIC-Mechanismus durch einen Serotonin-Rezeptoren-Blockade antagonisieren ließ [30]. Wie bereits erwähnt, könnte DNIC

ein potentielles neurophysiologisches Substrat für das Entstehen von Akupunktur-Analgesie sein.

Indirekt ließe sich eine Beteiligung von serotonergen Vorgängen auch daraus ableiten, daß eine Opiat-Rezeptoren-Blockade unter bestimmten Voraussetzungen keinen antagonistischen Effekt auf Akupunktur-Analgesie zeigte [18, 55, 95].

1.6.4. Placeboeffekt

Für viele Autoren steht fest, daß der analgetische Effekt von Akupunktur zumindest teilweise durch Suggestion bzw. Placebowirkung zu erklären sei. *Dotzauer* und *Prokop* sehen in der „hysteroiden Grenzsituation“, in der sich ihrer Meinung nach der Patient vor einer ihm bevorstehenden Operation befindet, eine Voraussetzung für das Zustandekommen einer Akupunktur-Anaesthesie und bezeichnen diese als eine Art Hysterohypnose. Sie sprechen damit der Akupunktur eine spezifische Eigenwirkung ab, und verweisen zur Erklärung ihrer Wirkung auf die Phänomenologie von Suggestion, Hysterie, Hypnose und Placebo [33]. *Schaer* berichtet in diesem Zusammenhang von der sorgfältigen Selektion und Vorbereitung derjenigen Patienten, die unter alleiniger Verabreichung von Akupunktur als Anaesthetikum operiert werden. Nur 2–8% aller Operationen werden in China unter Akupunktur-Aanaesthesie vollzogen und auch von diesen können nicht alle ohne Zuhilfenahme von anderen Anaesthetika beendet werden. Um zu vergegenwärtigen, zu welcher Schmerztoleranz manche Menschen fähig sind, erinnert er an Operationen, die hierzulande noch im vergangenen Jahrhundert mit alleiniger Gabe von ca. 10 mg Morphinum gemacht wurden und ein heute unvorstellbares Maß an Schmerzen für den Patienten bedeuteten [83].

Auf die Schwierigkeit, die analgetische Wirkung der Akupunktur von der eines Placebo abzugrenzen, weist vor allem *Lewith* hin [62, 64]. Es steht kein Placebo-Verfahren zur Verfügung, das für die Versuchsperson nicht von der nach Vorschrift durchgeführten Akupunktur zu unterscheiden wäre. Auch das Einstechen der Nadeln an vermeintlich unwirksamen Punkten kann nicht als Placebo-Verfahren gelten, da es über Mechanismen, die in der „gate-control“ und der „DNIC“ Theorie dargelegt wurden, eine eigene spezifische analgetische Wirkung haben könnte, die der eines Placebos überlegen ist. *Lewith* veranschlagt die Besserungsrate bei mit Placebo-Verfahren behandelten Schmerzpatienten auf 30%, die mit Stimulation von Kontrollpunkten behandelten dagegen auf 50%. Bei korrekt durchgeführter Akupunktur soll die Besserungsrate um die 60% betragen. Welche Untersuchungsergebnisse dieser Annahme zugrundeliegen, wird vom Autor allerdings nicht berichtet.

Lewith schlägt vor, zur Durchführung kontrollierter Studien das akupunkturähnliche Verfahren der transkutanen elektrischen Nervstimulation (TNS) anzuwenden, bei dem, anstelle von Nadeln, Klebeelektroden verwendet werden. Während bei der Kontrollgruppe die Stromzufuhr – für die Probanden unsichtbar – unterbrochen bleibt, werden der Akupunkturgruppe Stromimpulse von bestimmter Frequenz und Intensität verabreicht. Dieser Versuchsaufbau läßt allerdings keine Studien im cross-over-Design zu, da der Unterschied zwischen Placebo und Verum für den Probanden wahrnehmbar wäre. Die Kontrollgruppe muß daher aus einem anderen Kollektiv bestehen als die Akupunkturgruppe. Doch selbst dann kann nicht ausgeschlossen werden, daß die Überlegenheit des Verums auf psychologischen Effekten beruht, denn die bei der TNS vom Probanden wahrgenommenen Paraesthesien und Muskelzuckungen füh-

ren zu einem gegenüber dem Kontrollversuch stärkeren Suggestiveffekt. Es ist somit nicht möglich, einen methodisch einwandfreien Versuchsaufbau zu entwerfen, dessen Ergebnisse ein Urteil darüber ermöglichen, ob Akupunktur mehr als nur ein reines Suggestivverfahren darstellt.

Umso wichtiger sind daher Versuchsergebnisse, die einen indirekten Hinweis auf die der Akupunktur-Analgesie zugrundeliegenden Mechanismen geben können. Nach *Price et al.* sprechen im Wesentlichen drei Gründe gegen die Annahme, daß der analgetische Effekt von Akupunktur ausschließlich auf psychologische Faktoren wie Streß oder Placeboeffekt zurückzuführen sei [78]:

- das bei niederfrequenter Elektroakupunktur verzögerte Eintreten des analgetischen Effektes und dessen Andauern bis Stunden und Tage nach Stimulationsende;

- in einem von ihm durchgeführten Versuch, ließ sich mittels Elektroakupunktur bei 60% der Probanden die durch Schmerzskaalen ermittelte Schmerzempfindung bei verabreichten Hitzereizen um 50% reduzieren; dagegen hat ein beliebiger Placebo – wie Jospe et al. zeigen konnten – höchstens bei 16% aller Probanden meßbare Abschwächungen der Schmerzempfindung bei experimentellen Schmerzreizen zur Folge [52];

- die Erwartungshaltung der Probanden, in welchem Ausmaß Akupunktur ihre Schmerzen lindern würde, korrelierte nicht mit dem tatsächlich erzielten analgetischen Effekt. Diese Korrelation aber, ist die Voraussetzung für das Zustandekommen einer Placebowirkung.

Ein weiterer Hinweis dafür, daß Akupunktur eine gegenüber einem Placebo abgrenzbare Wirkung besitzt, ist die von zahlreichen Autoren angenommene Beteiligung endogener Opiode beim Zustandekommen einer Akupunktur-Analgesie. Dagegen konnten *Gracely et al.* nachweisen,

daß die Linderung postoperativer Schmerzen durch eine Placebotablette nicht im Zusammenhang mit Faktoren des endogenen Opiatsystems steht [39].

1.6.5. Vegetative Wirkungen von Akupunktur

Bisher wurden nur wenige gründliche Untersuchungen durchgeführt, die ein Urteil darüber erlauben, in welchem Maß hormonelle Vorgänge durch Akupunktur beeinflußt werden. *Doenicke et al.* lieferten eins der ersten zuverlässigen Ergebnisse, indem sie an gesunden freiwilligen Probanden den Elektroakupunktur-Effekt auf die Plasmaspiegel von freien Fettsäuren nachwiesen. Unter Akupunktur zeigte sich ein gegenüber den Kontrollwerten starker Anstieg der freien Fettsäuren im Plasma ($p < 0.01$, $n = 8$). Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis als Hinweis auf eine Erhöhung des Sympathikotonus, verbunden mit einer gesteigerten Katecholamin-Ausschüttung, die sich möglicherweise auf akupunkturbedingte Streßfaktoren zurückführen lassen [31].

Die Annahme, daß Streß die Ursache der Erhöhung des Sympathikotonus sein könnte, wird durch die Ergebnisse einer Untersuchung von *Lee et al.* unterstützt. Bei gesunden freiwilligen Probanden wurden die Plasma-Cortisol-Spiegel vor und nach einer Akupunktursitzung bestimmt. Gegenüber den Kontrollen wurde ein signifikanter Anstieg von 28% 15 min. nach Beendigung und von 50% 45 min. nach Beendigung der Akupunktur gemessen. Der Verfasser folgert daraus, daß der heilsame Effekt von Akupunktur bei funktionellen Beschwerden auf eine vermehrte Cortisol-Ausschüttung zurückgeführt werden könnte [59].

Zu entgegengesetzten Ergebnisse gelangen allerdings Arbeiten von *Spagnoletti* [86], *Szcudlik* [90, 91], *Wen* [99], *Facchinetti* [35] und *Umino* [94].

Spagnoletti et al. stellten eine Abnahme des Plasma-Cortisol-Spiegels nach Verabreichung von Aurikular-Akupunktur (eine Akupunkturvariante, die nur mit Punkten, die auf der Ohrmuschel lokalisiert sind, arbeitet) fest. Dieses Ergebnis kann jedoch wegen der geringen Fallzahl von fünf Probanden, dem Fehlen von Kontrollen, und der Tatsache, daß eine besondere Akupunkturvariante angewendet wurde, nicht als repräsentativ gelten.

Szczudlik et al. untersuchten 5 min. nach Verabreichung von Elektroakupunktur den ACTH-Plasmaspiegel bei gesunden Probanden und fanden keine Veränderung gegenüber den Basiswerten, was als Hinweis dafür gewertet wurde, daß die Wirkung von Akupunktur nicht im Zusammenhang mit einer hypophysären Hypersekretion steht [90].

Eine Reduktion der Plasmawerte für ACTH und Cortisol nach Elektroakupunktur beobachteten *Wen et al.* sowohl bei Heroinabhängigen mit hoher Signifikanz, als auch bei freiwilligen, gesunden Probanden mit etwas geringerer Signifikanz [99]. Als mögliche Ursachen dieser ACTH- und Cortisol-Abnahme werden für die Gruppe der Heroinabhängigen die Linderung der Entzugssymptomatik und eine Aktivierung des endogenen Opiatsystems zur Diskussion gestellt. Ebenso könnte nach Meinung des Autors die nach Elektroakupunktur beobachtete Abnahme von Cortisol und ACTH im Plasma durch akupunkturbedingte neuroendokrinologische Veränderungen hervorgerufen werden. Leider fehlen in dieser Untersuchung Kontrollen.

In einer Veröffentlichung berichten *Facchinetti et al.*, daß nach Verabreichung von transkutaner Nervstimulation die Plasmaspiegel von ACTH und Cortisol bei gesunden Probanden unverändert blieben [35]. Die Kontrollgruppe in diesem Versuch erhielt ebenfalls eine 30-minütige

transkutane Nervstimulation, jedoch mit einem Strom geringerer Frequenz und Intensität. Ob diese abgeschwächte Stimulationsart allerdings, wie der Autor vorschlägt, als Placebo angesehen werden kann, ist zumindest fraglich, zumal auch die Probanden der Kontrollgruppe dabei paraesthetische Empfindungen hatten. Inwieweit die Ergebnisse aus Versuchen, die mit der Methode der transkutanen Nervstimulation arbeiten, mit denen jener Versuche vergleichbar sind, die mit Elektroakupunktur durchgeführt werden, ist bisher ungeklärt.

Zu einem ähnlichen Ergebnis wie *Facchinetti* gelangen *Umino et al.*: Die Plasma-ACTH-Spiegel blieben nach Verabreichung von „schwacher, nicht-streßhafter“ Elektroakupunktur bei gesunden Probanden unverändert [94]. Genauere Angaben über Stimulationsparameter, Kontrollgruppe und Tageszeit der Versuchsdurchführung fehlen jedoch.

Anhand aller dieser Ergebnisse ist es nicht möglich zu entscheiden, ob und gegebenenfalls in welchem Maße, Streßfaktoren für den analgetischen Effekt von Akupunktur verantwortlich zu machen sind. Auch die Beobachtung von *Stellpflug et al.*, daß der Plasmaspiegel für Cortisol bei Operationen, die unter kombinierter Elektrostimulations-Anaesthesie (Elektroakupunktur + Neuroleptanaesthesie) durchgeführt wurden, höher ansteigt als bei Operationen unter Enfluran-Narkose [87], trägt nur wenig zur Klärung dieses Sachverhaltens bei.

Über das Verhalten des Plasma-Noradrenalin-Spiegels während und nach Verabreichung von Akupunktur gibt es bisher nur wenig Befunde. *Jensen et al.* bestimmten die Noradrenalin-Ausscheidung im Urin von Migräne-Patienten vor und direkt nach einer Elektroakupunktursitzung und fanden eine jeweils geringere Ausscheidung nach Stimulationsende [50]. Diese Abnahme scheint meines Erachtens vor allem im Zusammen-

hang mit dem günstigen Effekt von Akupunktur auf die Migränesymptomatik zu stehen und weniger einen direkten Effekt der Elektroakupunktur darzustellen. Es wurde auch bei diesem Versuch auf eine aus gesunden Probanden bestehende Kontrollgruppe verzichtet, deshalb ist weiterhin offen, welchen Einfluß Akupunktur auf den Noradrenalin-Spiegel im Plasma gesunder Normalpersonen hat.

Ohne Kontrollgruppe arbeiten auch *Hammerle et al.* in ihrem Versuch, der das Plasma-Katecholamin-Verhalten unter in kombinierter Elektrostimulations-Anaesthesie durchgeführten Operationen aufzeigen soll [43]. Ohne eine Kontrollgruppe ist es kaum möglich, den beobachteten Plasma-Katecholamin-Anstieg als Akupunktur-Effekt zu interpretieren. Einen weiteren Hinweis auf mögliche vegetative Auswirkungen von Akupunktur liefert die Untersuchung von *Szczudlik et al.*, bei der die Insulin-Spiegel gesunder Probanden vor und nach Elektroakupunktur bestimmt wurden [90]. Die Insulin-Konzentration im Plasma war nach Verabreichung von Elektroakupunktur signifikant niedriger, was ebenso wie der von *Doenicke et al.* beobachtete Anstieg der freien Fettsäuren im Plasma [31] auf eine akupunkturbedingte Erhöhung des Sympathikotonus zurückgeführt werden könnte.

Arbeiten, die sich mit dem Einfluß von Akupunktur auf den Plasma-Prolaktin-Spiegel auseinandersetzen, wurden bisher nicht durchgeführt.

1.7. Wertigkeit der traditionellen chinesischen Akupunkturpunkte

Ein wesentliches Charakteristikum der traditionellen Akupunkturlehre stellt die Existenz von spezifischen Punkten auf der Körperoberflä-

che dar, durch deren Stimulation sich stärkere therapeutische Effekte erzielen lassen als durch Stimulation aller anderen Punkte der Körperoberfläche. Die Richtigkeit dieser jahrtausende alten Annahme war bisher nicht zu beweisen. Deshalb ist es bis heute unmöglich zu entscheiden, ob der durch Akupunktur erzielbare analgetische Effekt notwendigerweise an die Stimulation dieser spezifischen Punkte gekoppelt ist, oder nicht. Die Veröffentlichungen zu diesem Thema sind kontrovers und bisweilen wird die Diskussion von Emotionen bestimmt.

Der Vorschlag von *Doenicke* [31], solange den Terminus „Akupunktur“ durch wertneutrale deskriptive Begriffe wie beispielsweise „Elektrostimulations-Analgesie“ zu ersetzen bis ausreichende Erkenntnisse über die Wertigkeit der traditionellen Akupunkturpunkte vorlägen, wurde leider nur wenig beachtet. Statt dessen kursieren eine Vielzahl verschiedener Begriffe und Abkürzungen zur Bezeichnung von Akupunktur und akupunkturähnlichen Verfahren.

Von *Maresch* wurde der Versuch unternommen, die Besonderheit der Akupunkturpunkte durch das elektrische Verhalten der Hautbezirke, auf denen sie sich befinden, nachzuweisen [70]. Diese sollen einen im Vergleich zur übrigen Körperoberfläche niedrigeren elektrischen Widerstand aufweisen. Diese Beobachtung wurde von *Reichmanis et al.* bestätigt [80], doch andere Autoren weisen sie als nicht gesichert zurück [33, 67]. Die elektrische Widerstandsmessung der Haut zum Auffinden von Akupunkturpunkten wird heute vielfach angewendet.

Liu et al. machten auf die ihrer Meinung nach mehr als zufällige Gegebenheit aufmerksam, daß einige häufig verwendete Akupunkturpunkte ihrer Lokalisation nach mit motorischen Punkten, die bei elektromyographischen Untersuchungen benutzt werden, identisch seien [65]. Wel-

che Bedeutung diese Beobachtung für die Beurteilung der Wertigkeit der traditionellen Akupunkturpunkte hat, bleibt allerdings unklar, zumal diese Ergebnisse von anderen Autoren bisher nicht reproduziert wurden.

Kellner untersuchte beim Menschen histologisch Serienschnitte von Hautstanzen jener Bezirke, auf denen Akupunkturpunkte lokalisiert sind, konnte aber kein spezifisches Substrat nachweisen. Dennoch stellte er fest, daß diese Hautbezirke eine im Vergleich zu ihrer Umgebung höhere oder geringere Dichte bestimmter normaler Regeleinrichtungen der Haut aufweisen (i. e. Malpighische Körperchen, Krause'sche Endkolben, Golgi-Körperchen etc.). Anhand dieser Beobachtung bestimmte er den Durchmesser einiger häufig verwendeter Punkte, der demnach 4–7 mm betragen soll [54]. Die Richtigkeit dieser Befunde wird jedoch bestritten [33].

Inzwischen liegt eine, wenn auch geringe, Anzahl klinisch kontrollierter Studien vor, die versuchen, die Wertigkeit der traditionellen Akupunkturpunkte gegenüber Kontrollpunkten anhand des erzielbaren analgetischen Effektes bei chronischen Schmerzzuständen zu beurteilen. *Mendelson et al.* ermittelten die Besserungsrate bei 77 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen nach Akupunktur oder Plazebo-Behandlung und fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Verfahren [73]. Dabei lag der mit Schmerzskaalen („visual analogue scale of pain“) gemessene Besserungsindex für Akupunktur bei 26%, für die Plazebo-Behandlung bei 22%. Die Problematik dieser Untersuchung liegt hauptsächlich in der Art der verabreichten Plazebo-Behandlung, die mittels Lidocain®-Infiltration und Nadelung von Kontrollpunkten in der Lumbalregion durchgeführt wurde. Wie schon an früherer Stelle erläutert, kann

dieses Vorgehen nicht als Placebo angesehen werden. Ein weiterer Einwand besteht darin, daß es sich nicht, wie der Autor im Titel der Arbeit ankündigt, um eine Doppelblindstudie handelt, da nur derjenige, der die Befragung der Patienten durchführte, nicht wußte, welche von beiden Behandlungen der Patient bekommen hatte. Der Untersucher aber könnte die beiden Therapieformen durchaus mit unterschiedlicher Überzeugungskraft angeboten und damit die Ergebnisse verfälscht haben.

In einer anderen Studie versuchten *Gaw et al.*, die Effektivität von Akupunktur gegenüber Nadelung von Kontrollpunkten bei Patienten mit Schmerzzuständen infolge einer Osteoarthritis zu ermitteln [38]. Auch hier gilt der Einwand, daß die Nadelung von Kontrollpunkten nicht als Placebo gelten kann und bei einer Doppelblindstudie eigentlich auch derjenige, der die Therapie verabreicht, nicht wissen dürfte, was Verum und was Placebo ist. Wie auch immer, *Gaw et al.* stellten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Verfahren fest.

Auch *Co et al.* kommen zum gleichen Ergebnis [28]. Die Tatsache allerdings, daß in dieser Arbeit Akupunkturpunkte und Kontrollpunkte zweier verschiedener Schmerzregionen (es handelte sich um Schmerzkrisen bei Sichelzellanämie) simultan stimuliert wurden, macht eine Interpretation dieser Ergebnisse problematisch.

Eine interessante Untersuchung von *Lynn und Perl* lieferte brauchbare Hinweise über die Beschaffenheit von Akupunkturpunkten [68]. In ihrer Studie überprüften sie einen Lehrsatz der traditionellen chinesischen Akupunktur, wonach jeder Akupunkturpunkt einem bestimmten Zielgebiet der Körperoberfläche zugeordnet wird. Nach Stimulation eines Akupunkturpunkts bestimmten sie anhand vier verschiedener Schmerzempfindlichkeits-Tests (i. e. Hitze, Kälte, Zwei-Punkt-Diskrimination,

Kneifen) die Sensibilität des zugehörigen Zielgebiets und verglichen sie mit der übrigen Körperoberfläche. Es war kein Unterschied zwischen den „target-areas“ und den „non-target-areas“ festzustellen. Eine hochsignifikante – wenn auch geringe – Reduktion der Schmerzempfindlichkeit war an allen untersuchten Stellen vorhanden.

Auch bei der Verabreichung akupunkturähnlicher transkutaner elektrischer Stimulation zur Behandlung chronischer Schmerzzustände wurde das beste Resultat nicht durch die Stimulation des für die Schmerzregion zuständigen Akupunkturpunktes erzielt. Der weitaus günstigste Effekt konnte durch Anbringung der Elektroden im zugehörigen neurologischen Dermatom erzielt werden [48].

Es deutet also vieles darauf hin, daß die traditionellen Akupunkturpunkte bei der Erzielung einer Elektrostimulations-Analgesie nicht die Bedeutung haben, die ihnen vielfach nachgesagt wird.

2. Problemstellung und Ziel der Arbeit

Seit über einem Jahrzehnt bemüht man sich wissenschaftlich die Wirkung der Akupunktur und die ihr zugrundeliegenden Mechanismen aufzuklären. Neben anderem ist jedoch bis heute noch nicht eindeutig geklärt, welche Bedeutung den traditionellen chinesischen Akupunkturpunkten bei der Elektrostimulations-Analgesie und den damit in Zusammenhang stehenden physiologischen Reaktionen zukommt. Manche Autoren postulieren eine spezifische, lokal eng begrenzte, besondere Beschaffenheit dieser Punkte, deren physiologisch-anatomisches Substrat bisher unentdeckt geblieben ist. Alle Untersuchungen zu diesem Problem wurden, wie in der Einleitung kritisch dargelegt, methodisch nicht einwandfrei durchgeführt, da entweder Patienten unter Operationsbedingungen zusätzlich mit Pharmaka behandelt oder chronische Schmerzpatienten mit sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufen einbezogen wurden.

Aus diesem Grund sollte in der vorliegenden Arbeit freiwilligen, gesunden männlichen Versuchspersonen niederfrequente Elektroakupunktur sowohl an „spezifischen“, d. h. traditionellen Punkten, als auch an der gleichen Anzahl von „unspezifischen“ Kontrollpunkten verabreicht werden.

Da, wie in der Einleitung erwähnt, für den analgetischen Effekt der Akupunktur von einigen Autoren das Endorphinsystem verantwortlich gemacht wurde und der durch die Elektroakupunktur ausgelöste Schmerz

als Streßreiz angesehen werden kann, wurde neben β -Endorphin und Cortisol zum ersten Mal bei gesunden Probanden auch Noradrenalin und Prolaktin als zusätzliche Streßparameter während und nach Akupunktur im Blut bestimmt.

Um die Schmerzschwelle bei jedem Probanden an Akupunktur- und Kontrollpunkten zu bestimmen, wurde die Intensität des Stimulationsstroms kontinuierlich gesteigert und der maximal tolerierte Wert am Ende der Stimulationszeit zur Beurteilung der individuellen Schmerztoleranz herangezogen.

Bei dieser Versuchsanordnung sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- ☐ **Unterscheiden sich bei einer Elektrostimulation Akupunktur- und Kontrollpunkte hinsichtlich ihrer Schmerzschwelle und in ihrer Wirkung auf die im Blut gemessenen Hormonkonzentration von β -Endorphin, Cortisol, Noradrenalin und Prolaktin?**
- ☐ **Welche Bedeutung hat der Faktor „Streß“ für die Elektrostimulations-Analgesie?**
- ☐ **Besteht eine Korrelation zwischen der basalen β -Endorphinkonzentration im Plasma und der individuellen Schmerztoleranz?**

3. Material und Methoden

3.1. Probandenauswahl

In die Untersuchung wurden 9 bezahlte freiwillige männliche Probanden im Alter von 20 bis 30 Jahren ($\bar{x} = 24,8 \pm 1,8$) einbezogen, die ihr schriftliches informiertes Einverständnis in Anlehnung an KMS Nr. V101863 und IA 8-5/112614 gaben. Ausschlußkriterien waren exzessiver Gebrauch von Genußmitteln wie Nikotin und Koffein, Mißbrauch von Alkohol, Drogen und Medikamenten, überdurchschnittliche Abweichung vom Normalgewicht sowie klinische Befunde aus körperlicher Untersuchung, Laborscreening, EEG und EKG.

3.2. Akupunktur

Die Elektroakupunktur wurde mit dem Gerät: „*multiple electronic acupunctoscope model WQ-10B*“, hergestellt in der Volksrepublik China, vorgenommen. Es verfügt über zwei unabhängig regelbare Kanäle, mit denen die Akupunkturnadeln unter Verwendung von Krokodilklemmen und Schwachstromkabeln verbunden werden. Ein Kanal wurde zur Stimulation von Punkten der oberen Körperhälfte, der andere für die Stimulation von Punkten der unteren Körperhälfte verwendet.

Als Stimulationsstrom wurde gepulster Gleichstrom mit einer Frequenz von 10 Hz gewählt, wobei die Stromintensität in Abhängigkeit von der Toleranz des einzelnen Probanden in einem Bereich von 1–12 Volt

(gemessen an 1 k Ω) lag.

Die Akupunkturpunkte wurden im Hinblick auf die Erzielung eines möglichst breit über den Körper verteilten analgetischen Effekts unter Berücksichtigung von in der Literatur beschriebenen Punkten ausgewählt. Sie werden folgendermaßen genannt:

„Blase 60“, „Galle 38“, „Dickdarm 4“ und „Magen 36“.

Die Punktbestimmung erfolgte gemäß den anatomischen Vorschriften der traditionell chinesischen Akupunkturlehre, sowie durch die Messung des Hautleitwerts. Letztere Methode beruht auf der von *Maresch* [70] und *Reichmanis* [80] gemachten Beobachtung, wonach Akupunkturpunkte einen im Vergleich zur Umgebung niedrigeren elektrischen Widerstand haben sollen. Bei der Festlegung der Kontrollpunkte wurde zu den Meridianen, den Hautlinien auf denen sich alle Akupunkturpunkte befinden, ein Mindestabstand von 5 cm eingehalten.

Die Durchführung der Elektroakupunktur erfolgte von einer staatlich anerkannten Heilpraktikerin mit langjähriger Akupunkturerfahrung.

Mit jedem Probanden wurden randomisiert zwei, bezüglich der Lokalisation und Qualität der stimulierten Punkte einfach blinde Sitzungen im Abstand von sieben Tagen nachmittags um 16.00 Uhr abgehalten. Keiner der Probanden hatte sich je zuvor einer Akupunkturbehandlung unterzogen.

3.3. Versuchsablauf

Der Proband nahm eine halbe Stunde vor Beginn der Elektroakupunktur bis zum Ende der Untersuchung auf einer Liege eine möglichst

bequeme und entspannte Haltung ein. Daraufhin erfolgte die Punktbestimmung, wobei die Punkte, die bei der jeweiligen Sitzung stimuliert werden sollten, mit Farbstoff markiert wurden. 20 Minuten vor Stimulationsbeginn wurde ein Kunststoffverweilkatheter in eine oberflächliche Unterarmvene gelegt, dessen Lumen mit einer Heparin-Kochsalz-Lösung (1:10) aufgefüllt und anschließend mit einem Dreivegehahn verschlossen.

Vor jeder Blutentnahme wurde eine dem Inhalt des Katheters entsprechende Menge verworfen. Zum Zeitpunkt $t = 0'$ wurde Blut zur Bestimmung der Basiswerte entnommen, unmittelbar danach die Akupunkturnadeln gesetzt und mit der elektrischen Stimulation begonnen. Die initiale Stromintensität bestimmte der Proband selbst, indem er dem Untersucher, der das Stimulationsgerät bediente, die Toleranzgrenze mitteilte.

Alle zwei Minuten wurde der Proband aufgefordert zu prüfen ob die Stromintensität aufgrund einer zwischenzeitlichen Abnahme der Schmerzempfindlichkeit weiter erhöht werden könne. War dies der Fall, wurde die Intensität des Stimulationsstroms der Toleranzgrenze des Probanden erneut angepaßt.

Nach 20-minütiger Stimulationszeit wurde die Stromzufuhr unterbrochen und alle Nadeln entfernt. Der Proband verweilte in der eingenommenen Lage bis zur letzten Blutentnahme.

Tab. 1: Zeitplan der Versuchsdurchführung

	-20'	0'	3'	20'	40'	60'	80'	t [min]
Legen des Venen-verweilkatheters								
	Stimulationsdauer							
β -Endorphin		+		+	+	+	+	
Cortisol		+		+	+	+	+	
Noradrenalin		+	+	+		+		
Prolaktin		+		+	+	+	+	

Die Blutentnahmen zur Bestimmung von β -Endorphin, Cortisol, Noradrenalin und Prolaktin erfolgten an den Zeitpunkten, die in der Tabelle mit + markiert sind.

3.4. Verarbeitung der Blutproben

Das Blut wurde in heparinisierte Untersuchungsröhrchen aufgenommen und in Eis gekühlt. Zur Noradrenalinbestimmung wurden den Proben als Antioxidans 75 μ l einer Lösung von 1,25 g Glutathion in 10 ml aqua bidest. zugesetzt. Nach 30 Minuten in Eis wurden die Blutproben bei 5000 U/min 15 min. zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und zur jeweiligen Bestimmung in Eppendorf-Gefäße gefüllt, die anschließend tiefgefroren und dann bis zur Analyse bei -80° C aufbewahrt wurden.

3.5. Labormethoden

3.5.1. β -Endorphin-Bestimmung

Die Bestimmung erfolgte unter Verwendung des β -Endorphin (^{125}I) Radioimmunoassay Kit der Firma *New England Nuclear* bei dem mit ^{125}I markiertes β -Endorphin als Antigen und Anti- β -Endorphin aus Kaninchenserum als spezifischer Antikörper vorliegt. Das zugrundeliegende Prinzip ist das der kompetitiven Proteinbindung, wobei ein radioaktiv markiertes Antigen und ein nicht-radioaktives Antigen um eine fixe Anzahl von Bindungsstellen konkurrieren. Wenn eine unbekannte Menge unmarkiertes Antigen und eine fixe Menge radiomarkiertes Antigen mit einer konstanten und limitierenden Menge eines Antikörpers reagieren können, wird um so weniger markiertes Antigen gebunden, je mehr unmarkiertes Antigen in der Probe vorhanden ist. Die Trennung des freien Antigens vom gebundenen Antigen erfolgt in diesem Kit mittels Aktivkohle. Nach Zentrifugierung wird der Überstand, der das gebundene Antigen enthält, in ein Zählglas dekantiert, und die Radioaktivität gemessen.

Es besteht eine 50%ige Kreuzreaktivität für β -LPH, die Kreuzreaktivität für andere Opiode, einschließlich des Methionin-Enkephalin, ist kleiner als 0,01%.

3.5.2. Cortisol-Bestimmung

Verwendet wurde der Radioimmunoassay-Kit der Firma *Diagnostic Products Corporation*. Bei diesem Kit besteht der Tracer aus ^{125}I markiertem Cortisol, der spezifische Antikörper aus Kaninchen-Anti-Cortisol-Serum. Zur Präzipitation der Antigen-Antikörper-Komplexe dient Anti-Kaninchen-Gammaglobulin der Ziege. Nach Vermischung des

Tracers, des Anti-Serums und der Plasma-Probe und 45 min. Inkubation bei 37° C wird die kühlshrankkalte Präzipitationslösung beigemischt, das Ganze bei Raumtemperatur 5 min. inkubiert und anschließend bei 2500 g 20 min. lang zentrifugiert. Der Überstand wird abgegossen, die Radioaktivität des Niederschlags im Szintillationszähler gemessen. Der Erfassungsbereich dieses Kits ist mit 1–50 µg/dl angegeben. Die Kreuzreaktivität mit anderen Steroiden ist dabei extrem niedrig.

3.5.3. Noradrenalin-Bestimmung

Zur Noradrenalinbestimmung wurde eine Kombination von Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit elektrochemischer Detektion angewendet [5]. Der HPLC-Trennung muß ein Reinigungs- und Konzentrationsschritt an Al₂O₃ vorangestellt werden. Die Trennung des Noradrenalin erfolgt an einer Kationenaustauschersäule (Nucleosil 5 SA SS 200/6/4 *Macherey & Nagel*) mit einem Acetat-Citrat-Puffer (0,07 m Natriumacetat und 0,03 m Citronensäure, pH 5,2) als Eluent bei einer Flußgeschwindigkeit von 0,8–1,2 ml/min. Die Detektion erfolgt an der „glassy-Carbon“ Elektrode bei einem Potential von 0,72 Volt gegenüber einer Ag/AgCl Referenzelektrode, bei einer Empfindlichkeit von 0,05–0,5 nA/V.

3.5.4. Prolaktinbestimmung

Die Prolaktinkonzentration im Plasma der Probanden wurde mittels eines Radioimmunoassays der Firma *Diagnostic Products Corporation*, USA, bestimmt. In diesem Kit ist ¹²⁵Prolaktin der Tracer, Anti-Prolaktin-Serum des Kaninchen der spezifischen Antikörper und Anti-Kaninchen-Gammaglobulin der Ziege der Präzipitator.

Zur Bestimmung der Prolaktin-Konzentration in den Plasmaproben werden diese mit dem Tracer und dem Prolaktin-Antiserum vermischt und bei Raumtemperatur 4 Stunden inkubiert, danach eiskalte Präzipitationslösung hinzugefügt, nach 5-minütigem Stehenlassen mit 2000 g zentrifugiert und das Präzipitat im Gammazähler gezählt. Der Kit hat eine hohe Sensitivität (untere Nachweisgrenze 2 ng/ml) und hohe Spezifität (keine nachweisbare Kreuzreaktion bei 500 ng/ml hGH, FSH, LH, TSH und 1000 IU/ml hCG).

3.6. Statistik

Zur Berechnung des Unterschieds V1 gegen V2 (Akupunkturpunkt – gegenüber Kontrollpunktstimulation) und der zeitlichen Veränderung der Hormonkonzentration über den Versuchsablauf wurde eine multifaktorielle Varianzanalyse im SPQ-Design durchgeführt (S: Probanden, P: Versuchsanordnungen V1 und V2, Q: Meßzeitpunkte). Einzelne auffällige Wertepaare wurden außerdem mit t-Test für verbundene Stichproben und *Wilcoxon*-Test auf die Signifikanz ihres Unterschieds geprüft. Die Korrelation aller Werte untereinander wurde mittels Punkt-Moment-Korrelation nach *Pearson* berechnet.

4. Ergebnisse

4.1. β -Endorphin

Zwischen den Werten der beiden Versuchsanordnungen V1 (Stimulation von Akupunkturpunkten) und V2 (Stimulation von Kontrollpunkten) ließ sich mittels Varianzanalyse kein signifikanter Unterschied feststellen. Unter Elektrostimulation kommt es – mit Ausnahme von Meßzeitpunkt $t = 20'$ in Versuch V2 – über den Versuchsablauf von 80 Minuten bei Stimulation sowohl von Akupunktur- als auch von Kontrollpunkten zu einer kontinuierlichen Abnahme der Plasma- β -Endorphin-Konzentration (Abb. 1, Tab. 2). Zum Zeitpunkt $t = 20'$ wurde in V2 ein geringfügiger Anstieg der Plasma- β -Endorphin-Konzentration gemessen ($+2.5 \pm 8.5\%$), in V1 dagegen eine Abnahme ($-5.9 \pm 7.9\%$) (Abb. 1). Der Unterschied der Differenz: $20'$ -Wert minus $0'$ -Wert in V1 gegenüber V2 war jedoch nicht signifikant ($t = 1.7033, p \geq 0.1269$).

Da sich die Werte aus V1 und V2 nicht signifikant unterscheiden, konnten für die Varianzanalyse, die zur Signifikanzberechnung der zeitlichen Veränderung der Plasma- β -Endorphin-Konzentration durchgeführt wurde, die Daten aus beiden Versuchsanordnungen herangezogen werden. Die Fallzahl erhöhte sich dadurch auf $n = 18$ bei insgesamt fünf Meßzeitpunkten ($t = 0', 20', 40', 60', 80'$). Es zeigte sich, daß trotz hohen Standardabweichungen (Tab. 2), die Abnahme der mittleren Plasma-Endorphin-Konzentration während des Beobachtungszeitraums signifikant war ($p \leq 0.02, f = 3.387$), wobei die niedrigsten Werte sowohl in V1 als auch in V2 zum Zeitpunkt $t = 80'$ gemessen wurden (Tab. 2). Die mitt-

lere prozentuale Abnahme zu diesem Zeitpunkt betrug in V1: $11.7 \pm 13.8\%$, in V2: $7.3 \pm 10.4\%$ (Abb. 1). Bei Akupunkturpunkt-Stimulation war diese Abnahme in zwei Fällen größer als 30%, bei Kontrollpunkt-Stimulation in zwei Fällen größer als 20%.

Erwähnenswert ist die bei einem Probanden sowohl in V1 als auch V2 gefundene hohe Ausgangskonzentration von β -Endorphin im Plasma, die in V1 um den Faktor 7.3, in V2 um den Faktor 6.7 höher war (20.3 bzw. $18.5 \text{ fmol} \cdot \text{ml}^{-1}$), als die mittlere Ausgangskonzentration aller anderen Probanden. Die hohen Standardabweichungen bei allen Mittelwerten in V1 und V2 sind hauptsächlich auf diesen Umstand zurückzuführen.

Tab. 2: Plasmakonzentration von β-Endorphin vor und nach Elektroakupunktur						
		t = 0'	t = 20'	t = 40'	t = 60'	t = 80' [min]
V1:	$\bar{x} =$	4.71	4.37	4.32	4.31	4.15 [fmol · ml ⁻¹]
	S.E.M. =	5.88	5.46	5.46	5.53	5.62
V2:	$\bar{x} =$	4.50	4.61	4.25	4.17	4.17 [fmol · ml ⁻¹]
	S.E.M. =	5.29	5.60	5.03	4.72	5.09

V1: Versuchsanordnung, bei der Akupunktur-Punkte stimuliert wurden

V2: Versuchsanordnung, bei der Kontroll-Punkte stimuliert wurden

$\bar{x}$: mittlere β -Endorphin-Konzentration im Plasma in fmol · ml⁻¹

(n = 9)

S.E.M.: Standardabweichung

Der Zeitpunkt t = 0' entspricht Basisbedingungen, Stimulationsbeginn bei t = 0', Stimulationsende bei t = 20'

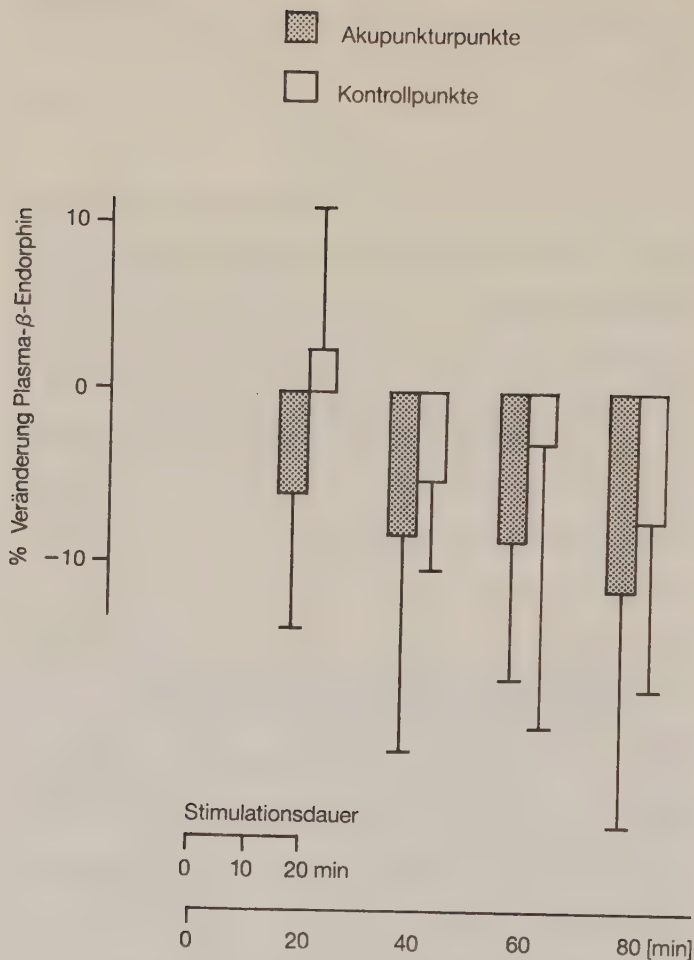


Abb. 1:

Mittlere prozentuale Veränderung der β -Endorphinkonzentration im Plasma gesunder Probanden nach 20-minütiger Elektrostimulation von Akupunktur- und Kontrollpunkten mit S.E.M. (crossover-design, $n = 9$).

4.2. Cortisol

Auch bei der Auswirkung der Elektrostimulation auf den Plasma-Cortisol-Spiegel war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsanordnungen festzustellen ($f = 0.388$, $p > 0.10$). Sowohl Akupunkturpunkt-Stimulation als auch Kontrollpunkt-Stimulation verursachte während des 80-minütigen Beobachtungszeitraums eine kontinuierliche Abnahme der Plasma-Cortisol-Konzentration.

Die Werte aus V1 und V2 wurden zusammengefaßt, sodaß für jeden Meßzeitpunkt 18 Einzelwerte zur Verfügung standen. Das Ergebnis der Varianzanalyse, in der die Werte der fünf Meßzeitpunkte ($t = 0'$, $20'$, $40'$, $60'$, $80'$) simultan verglichen wurden zeigte, daß die Abnahme der Plasma-Cortisol-Konzentration nach Elektrostimulation hochsignifikant ist ($f = 22.851$, $p \leq 0.000009$). Die jeweils niedrigste Konzentration wurde in V1 und V2 zum Zeitpunkt $t = 80'$ gefunden (Tab. 3). Beim Kontrollversuch ist die Abnahme zum Zeitpunkt $t = 20'$ gegenüber dem Basiswert noch nicht signifikant ($t = 2.1335$, $p \geq 0.0654$), in V1 dagegen signifikant ($t = 2.6466$, $p \leq 0.0294$). Das Ausmaß der Veränderung betrug am Ende des Beobachtungszeitraums ($t = 80'$) in V1: $46.2 \pm 21.9\%$, in V2: $44.5 \pm 17.4\%$ (Abb. 2).

Tab. 3: Plasma-Konzentration von Cortisol vor und nach Elektroakupunktur						
		t = 0'	t = 20'	t = 40'	t = 60'	t = 80' [min]
V1	$\bar{x} =$	11.94	9.34	7.19	6.27	6.00 [$\mu\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$]
	S.E.M. =	3.23	1.77	1.19	0.90	1.41
V2	$\bar{x} =$	12.03	9.38	8.39	7.12	6.36 [$\mu\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$]
	S.E.M. =	3.21	3.46	3.38	2.11	1.85

V1: Versuchsanordnung, bei der Akupunkturpunkte stimuliert wurden

V2: Versuchsanordnung, bei der Kontrollpunkte stimuliert wurden

(Zur weiteren Erklärung siehe Legende von Tabelle 2)

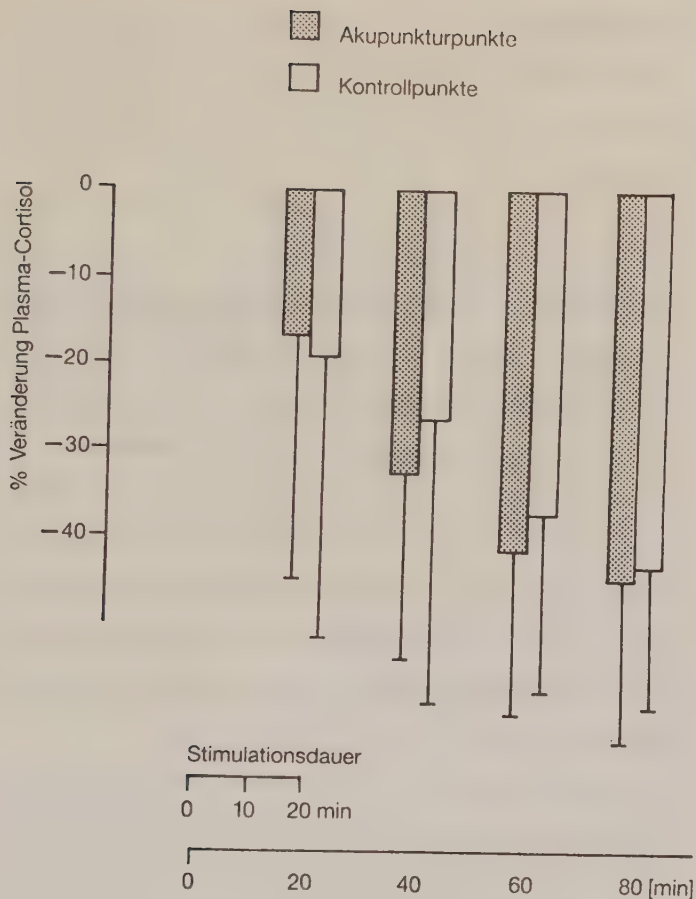


Abb. 2:

Mittlere prozentuale Veränderung der Cortisolkonzentration im Plasma gesunder Probanden nach 20-minütiger Elektrostimulation von Akupunktur- und Kontrollpunkten mit S.E.M. (crossover-design, $n = 9$)

4.3. Noradrenalin

Die Werte für die Plasma-Noradrenalin-Konzentration, die vor, während und nach Stimulation von Akupunkturpunkten gemessen wurden, unterscheiden sich nicht signifikant von den Werten des Kontrollversuchs (Tab. 4, Abb. 3). Die Varianzanalyse für den Vergleich der beiden Versuchsanordnungen V1 gegen V2 ergab einen Wert für p weit unter Signifikanzniveau ($p \geq 0.12$). Ebenfalls nicht signifikant ist der Unterschied der Basiskonzentration V1 gegen V2 zum Zeitpunkt $t = 0'$ (t-Test: $p > 0.05$). Auch der Betrag der größten Konzentrationsveränderung in V1 unterschied sich nicht signifikant von dem entsprechenden Wert in V2 (Nullwert minus 20-Minuten-Wert in V1 gegen Nullwert minus 3-Minuten-Wert in V2 = n.s.). Der prozentual deutlich höhere Anstieg der Noradrenalin-Konzentration bei der Stimulation von Kontrollpunkten zum Zeitpunkt $t = 3'$ ist deshalb vor allem auf die, bei zwei Probanden in dieser Versuchsanordnung gefundenen, stark vom Mittel abweichenden Werte zurückzuführen.

Elektrostimulation von Akupunktur- und Kontrollpunkten führte zu einem signifikanten Anstieg der Plasma-Noradrenalin-Konzentration. Die Signifikanz der Konzentrations-Veränderung über den Versuchszeitraum wurde wiederum mittels Varianzanalyse berechnet, wobei für jeden Meßzeitpunkt 18 Einzelwerte zur Verfügung standen, da kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsanordnungen festgestellt wurde und deshalb die Werte aus V1 und V2 zusammengefaßt werden konnten. Der Anstieg der Plasma-Noradrenalin-Konzentration über die Zeit erwies sich als hochsignifikant ($f = 6.238$ $p \leq 0.0002$). Die prozentual größte Veränderung betrug bei der Stimulation von Akupunkturpunkten $+23.8 \pm 41.2\%$ ($t = 20'$) im Kontrollversuch

beobachten wir einen Anstieg der Noradrenalin-Konzentration von $+35.4 \pm 38.7\%$ ($t = 3'$) (Abb. 3).

Tab. 4: Noradrenalin-Konzentration im Plasma vor, während und nach Elektroakupunktur

		t = 0'	t = 3'	t = 20'	t = 60' [min]
V1:	$\bar{x} =$	245	300	313	290 [ng · l ⁻¹]
	S.E.M. =	94	145	172	179
V2:	$\bar{x} =$	188	251	229	215 [ng · l ⁻¹]
	S.E.M. =	63	98	70	76

(Zur Erklärung siehe Legende von Tabelle 2)

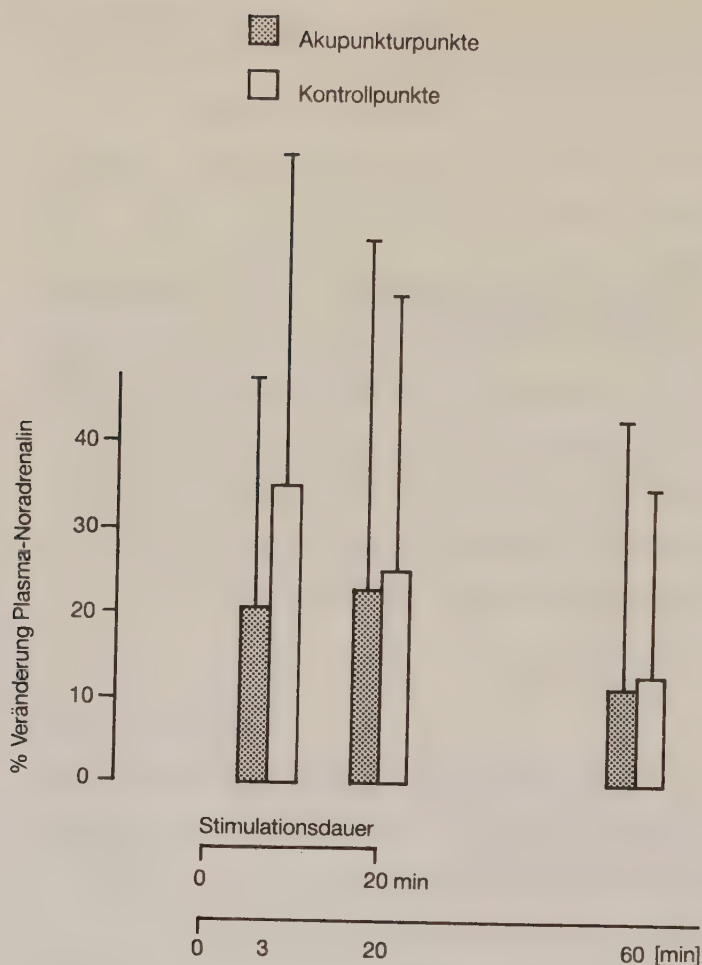


Abb. 3:

Mittlere prozentuale Veränderung der NoradrenalinKonzentration im Plasma gesunder Probanden während und nach 20-minütiger Elektrostimulation von Akupunktur- und Kontrollpunkten mit S.E.M. (crossover-design, $n = 9$).

4.4. Prolaktin

Auch die Veränderung der Plasma-Prolaktin-Konzentration, die nach Elektrostimulation zu beobachten war, wurde nicht durch die Art der stimulierten Punkte beeinflusst. Die Werte für alle Meßzeitpunkte des Kontrollversuchs unterschieden sich nicht signifikant von den Werten, die bei der Stimulation von traditionellen Akupunkturpunkten gemessen wurden. Die mittlere prozentuale Abnahme der Plasma-Prolaktin-Konzentration ist bei der Akupunkturpunktstimulation gegenüber dem Kontrollversuch geringer (Abb. 4), was jedoch auf den bei zwei Probanden gemessenen Prolaktin-Anstieg im Akupunkturpunkt-Versuch (V1) zurückzuführen ist.

Da kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der beiden Versuchsanordnungen vorhanden war, standen für jeden Meßzeitpunkt 18 Daten zur Verfügung. Die Abnahme der Plasma-Prolaktin-Konzentration über den Versuchsablauf erwies sich als hochsignifikant ($f = 7.822$, $p = 0.00016$). Der niedrigste Prolaktin-Spiegel wurde in V1 zum Zeitpunkt $t = 80'$ gemessen mit einer mittleren Konzentration von $164 \pm 29 \text{ pmol} \cdot \text{l}^{-1}$ ($n = 9$) (Tab. 5) was einer prozentualen Abnahme von $15.9 \pm 18.5\%$ entspricht (Abb. 4), in V2 dagegen zum Zeitpunkt $t = 40'$ mit einer Konzentration von $148 \pm 52 \text{ pmol} \cdot \text{l}^{-1}$ entsprechend einer Abnahme von $23.2 \pm 20.4\%$ ($n = 9$).

Tab. 5: Plasma-Prolaktin-Konzentration vor und nach Elektroakupunktur					
		t = 0'	t = 20'	t = 40'	t = 60' t = 80' [min]
V1:	$\bar{x} =$	204	193	166	167 164 [pmol · l ⁻¹]
	S.E.M. =	63	47	36	43 29
V2:	$\bar{x} =$	207	173	148	160 168 [pmol · l ⁻¹]
	S.E.M. =	63	59	52	61 76

(Zur Erklärung siehe Legende von Tabelle 2)

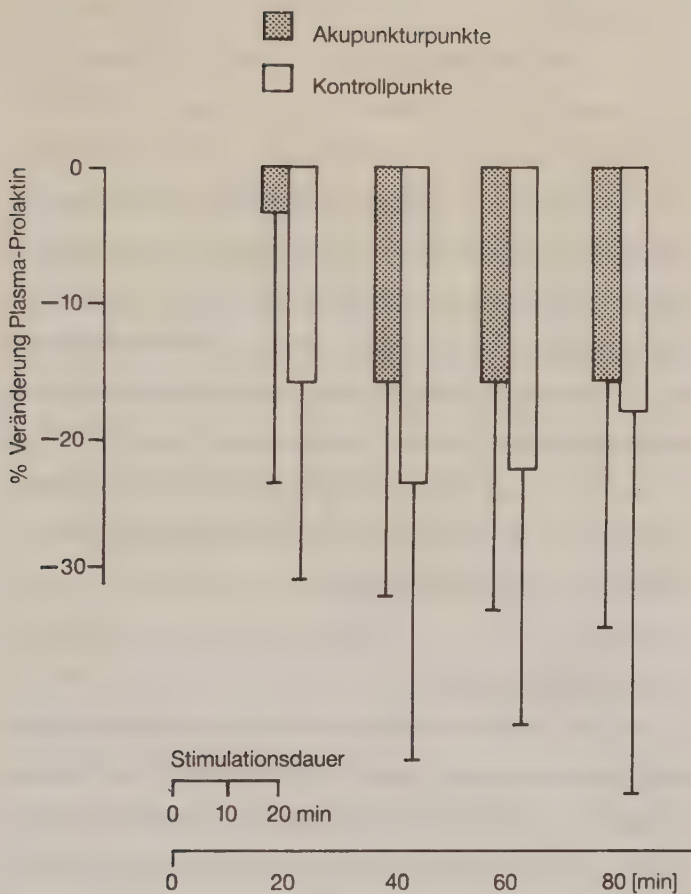


Abb. 4:

Mittlere prozentuale Veränderung der Prolaktinkonzentration im Plasma gesunder Probanden nach 20-minütiger Elektrostimulation von Akupunktur- und Kontrollpunkten mit S.E.M. (crossover-design, $n = 9$).

4.5. Stromintensität

Die Intensität des Stimulationsstroms (gepulster Gleichstrom von 10 Hz) konnte bei allen Probanden in beiden Versuchsanordnungen erhöht werden. Die Toleranz der einzelnen Probanden war stark unterschiedlich; im Versuch, bei dem Akupunkturpunkte stimuliert wurden (V1), lag die Stromintensität für den Probanden mit der geringsten Toleranz am Ende der Stimulationszeit bei 2 Volt, dagegen konnte dem Probanden mit der größten Toleranz ein Strom von 5,6 Volt verabreicht werden. Der Mittelwert der maximal erzielbaren Stromintensität betrug im Akupunktur-Versuch $3,66 \pm 1,15$ Volt, im Kontroll-Versuch $3,73 \pm 1,38$ Volt ($n = 9$). Der Unterschied zwischen den beiden Versuchsanordnungen hinsichtlich der maximal erzielbaren Intensität des Stimulationsstroms ist nicht signifikant ($f = 0.060$).

4.6. Korrelationsberechnung

Alle Daten des Versuchs wurden in eine Korrelationsberechnung nach *Pearson* einbezogen. Dabei stellte sich eine signifikante positive Abhängigkeit zwischen der maximal erzielbaren Intensität des Stimulationsstroms und der basalen Plasma- β -Endorphin-Konzentration heraus ($p < 0.05$). Die Schmerztoleranz eines Probanden war demnach von der Höhe seiner Plasma- β -Endorphin-Konzentration abhängig. Probanden mit einer höheren Plasma- β -Endorphin-Konzentration konnte ein Stimulationsstrom höherer Intensität verabreicht werden als den Probanden, deren β -Endorphin-Konzentration niedriger war ($n = 18$).

5. Diskussion

5.1. Spezifität der traditionellen Akupunkturpunkte

In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal der Versuch unternommen, die Spezifität der traditionellen Akupunkturpunkte gegenüber Kontrollpunkten dadurch zu überprüfen, daß die Plasmakonzentration bestimmter endokrinologischer Parameter vor, während und nach Elektrostimulation von Akupunktur- und Kontrollpunkten gemessen, und der Effekt direkt verglichen wurde. Das Dogma der chinesischen Akupunkturlehre, wonach Akupunkturpunkte als besondere strukturelle Einheiten mit spezifischen Eigenschaften aufzufassen sind, wurde bisher hauptsächlich durch Studien untersucht, die die Beeinflussung von chronischen Schmerzzuständen durch Stimulation von Akupunktur- gegenüber Kontrollpunkten beurteilen. Ein Nachteil dieser Methode liegt vor allem in der Selbsteinschätzung der Besserungsrate durch den Patienten mittels Schmerzskaleten, den sogenannten „visual analogue scales“ [78]. Unser Versuch arbeitet dagegen ohne die subjektive Einschätzung des Akupunktureffekts durch die Probanden; statt dessen wurde die Plasmakonzentration bestimmter Hormone – vor, während und nach Elektrostimulation – als Beurteilungsmaßstab für die Wirkung von Akupunktur- gegenüber Kontrollpunkten herangezogen. Die Gültigkeit dieser Methode wird durch zahlreiche Untersuchungen belegt, in denen nachgewiesen wurde, daß die Stimulation von Akupunkturpunkten eine Plasma-Konzentrations-Veränderung bei β -Endorphin und Cortisol bewirkt [1, 10, 44, 59, 69, 71, 91, 99, 101]. In

der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß sich die Plasmakonzentration von β -Endorphin, Cortisol, Noradrenalin und Prolaktin durch Stimulation von Akupunktur- und Kontrollpunkten verändern lassen, wobei zwischen beiden Punkte-Arten kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Ausmaßes der Veränderung festgestellt werden konnte. Die Ergebnisse unserer Untersuchung lassen keine spezifische Eigenschaft der traditionellen Akupunkturpunkte erkennen. Kontrollpunkte, die im Sinne der chinesischen Akupunkturlehre als wirkungslos gelten, waren den traditionellen Akupunkturpunkten in jeder Hinsicht unseres Versuchs ebenbürtig. Unsere Ergebnisse rechtfertigen also in keiner Beziehung die Annahme, daß Akupunkturpunkten bei der Durchführung von Elektrostimulation hinsichtlich endokrinologischer Effekte, die möglicherweise das physiologische Substrat von Akupunktur-Analgesie darstellen, eine spezifische Bedeutung zukommt. Auch von den Untersuchern, die die Beeinflussung chronischer Schmerzzustände als Beurteilungskriterium für die Wertigkeit der traditionellen Akupunkturpunkte heranzogen, stellte keiner eine Überlegenheit von Akupunktur- gegenüber Kontrollpunkten fest: Alle Veröffentlichungen zu diesem Thema kamen übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß die Analgesie, die durch Stimulation von Kontrollpunkten erzielt werden konnte, keinen signifikanten Unterschied zur Akupunktur-Analgesie aufwies [15, 28, 38, 73]. Diese Arbeiten und unser Versuch gelangen aus zwei völlig verschiedenen Ansatzpunkten zu dem gleichen Ergebnis, welches heißt, daß sich Akupunkturpunkte von den jeweils verwendeten Kontrollpunkten mit wissenschaftlichen Methoden nicht unterscheiden lassen. Die von *Maresch et al.* und *Reichmanis et al.* gemachte Beobachtung, wonach Hautareale, auf denen Akupunkturpunkte liegen, einen

niedrigeren elektrischen Widerstand aufweisen, als die umliegenden Bezirke [70, 80], erscheint angesichts der Tatsache, daß in unserem Versuch zwischen Akupunktur- und Kontrollpunkten kein Empfindlichkeitsunterschied gegenüber dem verabreichten Stimulationsstrom zu beobachten war, zumindest fraglich. Gegen eine Spezifität der traditionellen Akupunkturpunkte sprechen auch Befunde aus Arbeiten, die die Wirksamkeit von Elektroakupunktur mit der von transkutaner elektrischer Nervstimulation (TNS) verglichen und keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Verfahren feststellten [35, 48, 74, 102]. Wie in der Einleitung beschrieben, orientiert sich das TNS-Verfahren nicht an traditionellen Akupunkturpunkten, sondern an neurologischen Gegebenheiten des zu behandelnden Schmerzgebiets. Legt man für die Erklärung von Elektrostimulations-Analgesie die Mechanismen der „gate-control“ oder der „diffuse noxious inhibitory controls“ Theorie zugrunde, erscheint es umso weniger plausibel, warum diese Mechanismen nur von den traditionellen Akupunkturpunkten aus in Gang gesetzt werden sollen. Aus allen derzeit verfügbaren Erkenntnissen kann nur gefolgert werden, daß eine bevorzugte Anwendung dieser Punkte bei Anwendung von peripherer Elektrostimulation jeder wissenschaftlicher Grundlage entbehrt und daher von ärztlicher Seite kaum zu vertreten ist.

5.2. Veränderung der Plasma- β -Endorphin-Konzentration

Die Basiswerte für die Plasma- β -Endorphin-Konzentration lagen mit Ausnahme eines „Ausreißers“ im Bereich von $1.8 \text{ fmol} \cdot \text{ml}^{-1}$ bis $4.3 \text{ fmol} \cdot \text{ml}^{-1}$ und entsprechen damit den Werten, die in der Literatur für gesunde Normalpersonen angegeben werden [1, 35, 69]. Sie entsprechen außerdem den Normwerten für ACTH, das von der Hypophyse aequimolar und simultan mit β -Endorphin an die Blutbahn abgegeben wird. Über eine circadiane Variation der Plasma- β -Endorphin-Konzentration gibt es derzeit keine ausreichend gesicherten Befunde, die Wahrscheinlichkeit, daß auch die Plasma- β -Endorphin-Konzentration einem circadianen Steuerungsmechanismus unterliegt, ist jedoch hoch.

Während der Versuchsdauer von 80 Minuten, nahm die β -Endorphin-Konzentration im Plasma signifikant ab; das Ausmaß dieser Veränderung betrug durchschnittlich 10% und ist damit als geringfügig einzustufen. Die Ergebnisse der Arbeiten von *Malazia et al.* und *Abbate et al.* werden daher von unseren Befunden nicht bestätigt: Beide Gruppen berichteten von einer akupunkturbedingten Zunahme der Plasma- β -Endorphin-Konzentration, wobei *Abbate et al.* den Versuch an einem Patientenkollektiv im Zuge einer Thorax-Operation und N_2O -Narkose durchführte und die Akupunktur-Variante „Auricular-Elektro-Akupunktur“ anwendete [1]. *Malizia et al.* beobachteten einen simultanen Anstieg der Plasma-ACTH-Konzentration, ein starker Hinweis, daß Streß die eigentliche Ursache für den von ihnen gemessenen Anstieg der Plasma- β -Endorphin-Konzentration sein könnte [69]. Analog zu unseren Ergebnissen hatten schon früher *Szczudlik et al.* nach Elektroakupunktur eine signifikante Abnahme der Plasma- β -Endorphin-Konzentration beobachtet und diese auf eine akupunkturbedingte Steigerung

der Bindungskapazität von Opiatrezeptoren zurückgeführt [90, 91]. Bei 13 von 15 gesunden Probanden wurde diese Abnahme dann nicht beobachtet, wenn unmittelbar vor Beginn der Elektroakupunktur Naloxon i. v. verabreicht worden war. Zur Hypothese des Autors muß eingewendet werden, daß peripheres β -Endorphin aufgrund der schwachen Lipophilie dieses Moleküls nur in sehr geringem Maß die Blut-Liquor-Schranke zu passieren vermag; die vom Autor für die β -Endorphin-Konzentrations-Abnahme im Plasma verantwortlich gemachten Opiatrezeptoren müßten demnach im peripheren Nervensystem lokalisiert sein. Über Existenz und Funktion solcher peripheren Opiatrezeptoren gibt es derzeit kaum gesicherte Befunde. Deshalb muß der Versuch den analgetischen Effekt von Akupunktur auf eine Aktivierung von peripheren Opiatrezeptoren zurückzuführen, als eine kaum gestützte Hypothese angesehen werden. Zahlreiche Autoren sehen den Mechanismus der Akupunktur-Analgesie hingegen im Zusammenhang mit einer Konzentrations-Zunahme von β -Endorphin im Liquor und konnten dies in verschiedenen Untersuchungen belegen [12, 17, 22, 26, 44, 84, 103]. Dieser Anstieg der β -Endorphin-Konzentration im Liquor könnte über einen „feed-back“-Mechanismus die β -Endorphin-Synthese in der Hypophyse direkt hemmen und so ein – wegen der relativ langen Halbwertszeit von β -Endorphin im Plasma geringfügiges – Absinken der Plasma- β -Endorphin-Konzentration hervorrufen, wie es in unserem Versuch beobachtet werden konnte. Eine hypophysäre β -Endorphin-Ausschüttung erfolgt dagegen, wie *Rossier et al.* zeigten [81], vor allem als Antwort auf einen streßhaften Reiz, wobei simultan ACTH freigesetzt wird. Unseren Ergebnissen zufolge, stellt die in unserem Versuch verabreichte Elektrostimulation jedoch einen nicht-streßhaften Reiz dar, durch dessen spezi-

fische Wirkung der Organismus möglicherweise in eine herabgesetzte Streßbereitschaft versetzt wird. Dennoch gelangt eine neuere Untersuchung von *Facchinetti et al.* zu dem Ergebnis, daß periphere Elektrostimulation von nicht-streßhaftem Charakter die β -Endorphin-Konzentration im Plasma zu erhöhen vermag [35]. Ein wesentlicher Unterschied zu unserer Untersuchung besteht allerdings in der Tatsache, daß *Facchinetti et al.* hochfrequente TNS verabreichten (85 Hz), wir dagegen niederfrequente Elektroakupunktur (10 Hz). Überhaupt wurde der analgetische Effekt von hochfrequenter TNS bisher hauptsächlich auf eine Aktivierung serotonerger Systeme zurückgeführt, da die durch hochfrequente TNS erzielte Analgesie nicht durch den Opiatrezeptorenblocker Naloxon sondern nur durch Gabe von Serotonin-Antagonisten rückgängig zu machen war [13, 22, 74, 82, 102]. Die von *Facchinetti et al.* beobachtete Zunahme der β -Endorphin-Konzentration im Plasma nach hochfrequenter TNS erscheint daher fraglich.

Unser Ergebnis, daß durch niederfrequenter Elektroakupunktur ein signifikanter Konzentrationsabfall von β -Endorphin im Plasma hervorgerufen wird, ist aus den genannten Gründen durch die gegenteiligen Ergebnisse der erwähnten Untersuchungen nicht zu entkräften und läßt sich mit den Befunden jener Autoren vereinbaren, die die analgetische Wirkung von Elektroakupunktur im engen Zusammenhang mit einer β -Endorphin-Konzentrations-Erhöhung im Liquor sehen [12, 17, 22, 44, 84, 103]. Unsere Ergebnisse schließen daher eine Beteiligung opiat-ähnlicher Peptide am Zustandekommen von Akupunktur-Analgesie nicht aus, geben jedoch Anlaß, die von manchen Autoren geäußerte generalisierende Auffassung, daß Akupunktur und akupunkturähnliche Elektrostimulations-Verfahren ihre Wirkung über einen endorphinergen

Mechanismus entfalten, erneut zu kritisieren. Es existieren zwar einige wichtige Hinweise, die eine Beteiligung opioidder Faktoren wahrscheinlich machen, doch wird zunehmend deutlich, daß es von mehreren Gegebenheiten abhängt, ob und an welcher Stelle durch periphere Stimulation eine Ausschüttung dieser Peptide erzielt werden kann. Wichtige Größen in diesem Zusammenhang sind einerseits die Stimulationsparameter wie Intensität und Frequenz, andererseits die Qualität der Schmerzreize, anhand deren Abschwächung die analgetische Wirkung von Akupunktur beurteilt wird. Vor allem die Besserung von chronischen Schmerzzuständen durch Akupunktur soll neueren Befunden zufolge durch die Aktivierung eines non-opioiden Systems vermittelt werden [4, 60]. Einschränkend muß allerdings gesagt werden, daß eine Überprüfung der Naloxon-Reversibilität von Akupunktur-Analgesie nur bedingt eine Aussage darüber zuläßt, ob dabei endorphinerge Mechanismen eine Rolle spielen, da nur μ -Rezeptoren Naloxon-empfindlich sind; erst kürzlich wurde jedoch darauf hingewiesen, daß auch Dynorphin, dessen Affinität zu δ -Rezeptoren als erwiesen gilt [11, 57], eine Rolle bei der Vermittlung von Akupunktur-Analgesie innehaben könnte [42].

5.3. Veränderung der Plasma-Cortisol-Konzentration

Von allen in unserem Versuch bestimmten Parametern, war hier die Signifikanz der Veränderung am höchsten, das prozentuale auf die Basiswerte bezogene Ausmaß der Veränderung am größten. Die mittleren Ausgangswerte lagen – unter Berücksichtigung der circadianen Schwankungsbreite – im Normbereich [14]; im Laufe des Versuchs sank die Plasma-Cortisol-Konzentration um durchschnittlich 46%. Diese ausgeprägte Abnahme kann nur zum geringen Teil von der circadianen Cortisol-Rhythmik mitverursacht sein, da die physiologische Abnahme des Cortisol-Spiegels zu dieser Tageszeit durchschnittlich $1 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ beträgt [14]. Es handelt sich hierbei also um eine direkte Wirkung der peripheren Elektrostimulation bzw. der Elektroakupunktur. Aus dieser stimulationsbedingten Abnahme der Plasma-Cortisol-Konzentration kann gefolgert werden, daß Streß keine wesentliche Komponente beim Zustandekommen von Akupunktur-Analgesie sein kann, da Streß immer mit einem Anstieg der Plasma-Cortisol-Konzentration verbunden ist. Angesichts der Tatsache, daß bei der von uns angewendeten Elektrostimulation Strom-Impulse nahe der Toleranzgrenze verabreicht wurden, deren Intensität allerdings der Proband selbst festlegte, erscheint es überraschend, daß diese als größtenteils unangenehm empfundene Prozedur keinerlei streßhaften Charakter hatte. Schon früher berichteten *Spagnoletti et al.* von einer akupunkturbedingten Abnahme der Plasma-Cortisol-Konzentration, wobei jedoch die geringe Fallzahl von $n = 5$, das Fehlen von Kontrollen und die Anwendung einer besonderen Akupunktur-Variante (Auricular-Akupunktur) die Aussagekraft dieser Ergebnisse begrenzen [86]. Auch *Wen et al.* beobachteten bei einer Gruppe von Heroin-Abhängigen ein deutliches Absinken der Plas-

ma-Cortisol-Konzentration, nachdem zur Linderung der Entzugssymptome Elektroakupunktur verabreicht worden war [99]. Die Ausgangswerte waren jedoch deutlich erhöht, was den streßhaften Charakter eines Entzugssyndrom widerspiegelt. Akupunktur vermochte die Entzugssymptome zu lindern, wobei diese Linderung sehr wahrscheinlich auf einen Konzentrationsanstieg von met-Enkephalin im Liquor zurückzuführen ist [25], und daher die Abnahme der Plasma-Cortisol-Konzentration möglicherweise nur als Ausdruck einer Normalisierung der streßhaften Entzugssituation gesehen werden kann.

Unsere Beobachtungen zeigen dagegen einen direkten Effekt von peripherer Elektrostimulation auf die Plasma-Cortisol-Konzentration und zwar unabhängig davon, ob Akupunktur- oder Kontrollpunkte stimuliert wurden. Eine unlängst von *Lee et al.* durchgeführte Untersuchung kam dennoch zu völlig andersartigen Ergebnissen [59]. Bei gesunden Probanden wurden Akupunktur- und Kontrollpunkte stimuliert und die Plasma-Cortisol-Konzentration vor und nach Stimulation bestimmt. Dabei wurde ein singifikanter Anstieg der Cortisol-Konzentration festgestellt, wobei dieser Anstieg bis zu 50% höher bei Stimulation von Akupunktur- gegenüber Kontrollpunkten ausfiel. Diese Ergebnisse widersprechen in jeder Hinsicht den von uns gemachten Beobachtungen. Obwohl die Verfasser keine näheren Angaben zur Art der verabreichten Stimulation machen, muß aus den Ergebnissen ihrer Untersuchung gefolgert werden, daß es sich hierbei um streßhafte Stimuli handelte, wie sie bei einer rigoros durchgeführten manuellen Rotation von tief eingestochenen Akupunkturnadeln durchaus entstehen können. Ein direkter Vergleich mit unserer Studie scheint deshalb nicht durchführbar.

Andere Untersuchungen, die die Beeinflussung des ACTH-Spiegels

im Plasma durch Akupunktur beobachteten, kamen überwiegend zu dem Ergebnis, daß Akupunktur die ACTH-Konzentration im Plasma nicht verändert [35, 90, 94] und demnach auch kein akupunkturbedingter Anstieg der Plasma-Cortisol-Konzentration zu erwarten sein dürfte. Die genauen vegetativen Abläufe, die für das stimulationsbedingte Absinken der Plasma-Cortisol-Konzentration verantwortlich sind, sind derzeit noch unbekannt, als sehr wahrscheinlich gilt jedoch, daß eine Aktivierung des α -adrenergen Systems einen direkt hemmenden Einfluß auf die Plasma-Cortisol-Konzentration ausübt [36, 66]. Dies wird noch näher im Zusammenhang mit der von uns beobachteten Zunahme der Noradrenalin-Konzentration im Plasma zu erörtern sein.

5.4. Veränderung der Plasma-Noradrenalin-Konzentration

Die Veränderung der Plasma-Noradrenalin-Konzentration während und nach Elektroakupunktur, wurde von uns zum ersten Mal bei gesunden Probanden gemessen. Nur wenige Arbeiten befaßten sich bisher mit akupunktur-bedingten Auswirkungen auf die Noradrenalin-Konzentration im Plasma, keine wurde jedoch mit gesunden Probanden unternommen. *Hammerle et al.* machten Beobachtungen bei Patienten, die sich herzchirurgischen oder abdominellen Operationen zu unterziehen hatten. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind daher nur mit starken Einschränkungen mit denen unserer Untersuchung vergleichbar [43].

Der signifikante Anstieg der Plasma-Noradrenalin-Konzentration während und nach Elektrostimulation, den wir bei gesunden Probanden feststellen konnten, ist angesichts der Tatsache, daß Streß, wie das Absinken

der Streßparameter Cortisol und Prolaktin nahelegt, als Ursache dieses Noradrenalin-Anstiegs nicht in Frage kommt, einigermaßen überraschend. Demgegenüber stellte *Hammerle et al.* bei ihren mit Elektrostimulation und $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ -Beatmung narkotisierten Patienten keinen Anstieg der Plasma-Noradrenalin-Konzentration fest. Allerdings räumen die Verfasser ein, daß auch sie einen Anstieg der Plasma-Noradrenalin-Konzentration beobachten konnten und zwar bei einem Patienten, dem vor Beginn der Stickoxydul/Sauerstoff-Beatmung eine 30-minütige Elektroakupunktur verabreicht worden war. Bei diesem Patienten stieg der Plasma-Noradrenalin-Spiegel von vorher $0.59 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$ auf $0.94 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$ entsprechend einer Zunahme von 64.8%. Da es sich hierbei um eine Einzelbeobachtung handelt, kann diesem Wert keine große Aussagekraft beigemessen werden; unsere Ergebnisse belegen indes eindeutig, daß durch periphere Elektrostimulation ein Anstieg der Plasma-Noradrenalin-Konzentration bei gesunden Probanden erzielt werden kann, ohne daß dafür Streß als auslösendes Moment verantwortlich gemacht werden kann. Welche Mechanismen allerdings diesen stimulationsbedingten Anstieg von Noradrenalin im Plasma bewirken, ist weitgehend ungeklärt. Aus zahlreichen Untersuchungen geht hervor, daß noradrenerge und serotonerge Bahnen bei der Schmerzübertragung eine wichtige Funktion innehaben, wobei die Wirkungsweise von Noradrenalin nicht nur vom Ort der Freisetzung, sondern auch von der Art des eintreffenden Schmerzreizes abhängt [13, 40, 49, 74]. Auf zentraler Ebene bewirkt die Aktivierung noradrenerger Bahnen einen Akupunktur-Analgesie antagonisierenden Effekt [40] auf segmentalspinaler Ebene wurde eine starke analgetische Wirkung von Noradrenalin nachgewiesen [49], die durch Interaktion mit enkephalinen Bahnen und eine damit verbundene

präsynaptische Hemmung der schmerzleitenden Afferenzen erklärt werden könnte [13]. Der von uns beobachtete Anstieg der Plasma-Noradrenalin-Konzentration kann jedoch nicht in direktem Zusammenhang mit Vorgängen auf Transmitter-Ebene gesehen werden, vielmehr ist an eine gesteigerte Ausschüttung des Hormons aus dem Nebennierenmark sowie aus den freien Nerven-Endigungen von vegetativen Nervenfasern zu denken. Schon früher wiesen einige Autoren auf die Möglichkeit hin, daß durch die bei einer afferenten Stimulation gegebenen Impulse α -adrenerge Sympathikus-Bahnen angeregt werden könnten. So führte *Doenicke* die von ihm beobachtete Zunahme der freien Fettsäuren im Plasma nach Elektrostimulation auf eine stimulationsbedingte Steigerung des Sympathikotonus zurück [31]. *Szczudlik et al.* konnten eine signifikante Abnahme der Plasma-Insulin-Konzentration bei gesunden Probanden, denen Elektroakupunktur verabreicht worden war, nachweisen [90]. Auch in dieser Arbeit wurde erwogen, daß dieser Konzentrations-Abfall möglicherweise auf eine gesteigerte α -adrenerge Sympathikusaktivität zurückgeführt werden könne. Unsere Ergebnisse, die einen akupunkturbedingten signifikanten Anstieg der Plasma-Noradrenalin-Konzentration bei gleichzeitigem Absinken der Plasma-Konzentration der Streßparameter Cortisol und Prolaktin beinhalten, können ebenfalls im Sinne einer gesteigerten Aktivität noradrenerger vegetativer Vorgänge interpretiert werden. Zu erwägen wäre auch, ob der starke stimulationsbedingte Rückgang der Plasma-Cortisol-Konzentration ebenfalls im Zusammenhang mit einem α -adrenergen Mechanismus gesehen werden könnte, da von manchen Autoren eine noradrenerge Hemmung der Ausschüttung von Corticotrophin-releasing-factor (CRF) diskutiert wird [36, 66].

5.5. Veränderung der Plasma-Prolaktin-Konzentration

Unseres Wissens liegen bisher keine Befunde über akupunkturbedingte Veränderungen der Plasma-Prolaktin-Konzentration vor. Unter Berücksichtigung unseres Ergebnis über die stimulationsbedingte Abnahme der Plasma-Cortisol-Konzentration, überrascht es nicht, daß auch die Plasma-Konzentration des Streßparameters Prolaktin im Verlauf des Beobachtungszeitraums signifikant abnahm. Anders als bei der Plasma-Cortisol-Konzentration erreichte das Plasma-Prolaktin seine niedrigste Konzentration bereits 40 Minuten nach Stimulationsende. Prozentual berechnet ist die Abnahme geringer als bei Cortisol. Da die Prolaktin-Ausschüttung einer dopaminergen zentralen Kontrolle unterliegt, besteht theoretisch die Möglichkeit, daß die von uns beobachtete Abnahme auf einer Aktivierung zentraler dopaminerger Bahnen beruht. Allerdings zeigt die Untersuchung von *Han et al.* über die Rolle der zentralen Katecholamine bei Akupunktur-Analgesie, daß gerade die intraventrikuläre Verabreichung von L-DOPA den analgetischen Effekt von Akupunktur abzuschwächen vermag [40]. Ein akupunkturbedingter zentraler Dopamin-Anstieg als Ursache der von uns beobachteten Konzentrationsabnahme des Plasma-Prolaktin ist daher als eher unwahrscheinlich anzusehen. Weiterführende Untersuchungen sind erforderlich, um das stimulationsbedingte Absinken der Streßhormone Prolaktin und Cortisol im Plasma genauer zu verstehen. Vorerst aber zeigen unsere Ergebnisse in eindrucksvoller Weise, daß nicht, wie verschiedentlich vorgeschlagen wurde, der analgetische Effekt von elektrischen afferenten Stimulationsverfahren als Streß-Analgesie interpretiert werden kann, sondern eine qualitativ eigenständige Analgesieform darstellt, die möglicherweise durch neurophysiologische Modelle wie „gate-control“-

oder „DNIC“-Theorie in Verbindung mit neuroendokrinen Vorgängen erklärbar ist.

5.6. Einfluß der basalen β -Endorphin-Konzentration im Plasma auf die individuelle Schmerztoleranz

Unser Versuchsaufbau bei dem während der 20-minütigen Stimulationsdauer die Intensität des Stimulationsstroms im 2-Minuten-Intervall der Toleranzgrenze des jeweiligen Probanden angepaßt wurde, ermöglichte es, den Einfluß der basalen Plasma- β -Endorphin-Konzentration auf die individuelle Schmerztoleranz zu untersuchen, wobei als deren Parameter die maximal erzielte Intensität des Stimulationsstroms am Ende der Stimulationszeit herangezogen wurde. Die Korrelationsberechnung nach *Pearson* ergab einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen basalem β -Endorphinspiegel und der Schmerztoleranz des jeweiligen Probanden ($p < 0.05$). Bereits durchgeführte Untersuchungen zu diesem Thema befaßten sich vor allem mit den Auswirkungen des Opiatantagonisten Naloxon auf die Wahrnehmung von akuten und chronischen Schmerzreizen. *Buchsbaum et al.* untersuchten den Effekt von Naloxon auf die Wahrnehmung von phasischen Schmerzreizen und stellten fest, daß sich unter Naloxon die Amplitude der somatisch evozierten EEG-Potentiale erhöhte, was einer gesteigerten Schmerzsensibilität entspricht. Allerdings zeigte sich, daß der Unterschied zwischen Naloxon- und Placebo-Gruppe ausgeprägter war, wenn die Probanden nach individueller Schmerzempfindlichkeit in eine schmerzunempfindliche und in eine schmerzempfindliche Gruppe eingeteilt wurden. Die Probanden,

die sich als schmerzunempfindlich erwiesen, zeigten eine wesentlich ausgeprägtere Hyperalgesie nach Naloxongabe als die schmerzempfindlichen Probanden [16]. Bei tonischen Schmerzreizen hingegen, so stellten *North et al.* fest, erzeugt Naloxon keinen hyperalgetischen Zustand [75]. Auch auf die Schmerzwahrnehmung chronischer Schmerzpatienten zeigte Naloxon keinerlei Effekt [11, 27, 98]. Diese Befunde zeigen, daß endogene Opiode sehr wahrscheinlich nur bei der Wahrnehmung von phasischen Schmerzreizen eine modulative Rolle spielen und der von uns festgestellte Einfluß der basalen β -Endorphin-Konzentration im Plasma auf die individuelle Schmerztoleranz nur bei der Verabreichung von phasischen Schmerzreizen beobachtet werden kann. Als weiterer Hinweis hierfür können die Ergebnisse einer Untersuchung von *Terenius et al.* gewertet werden [92]. Patienten, die präoperativ eine hohe β -Endorphin-Konzentration im Liquor aufwiesen, benötigten demnach in der postoperativen Phase weniger Opiate zur adaequaten Schmerzstillung als Patienten, mit vergleichsweise niedrigeren Konzentrationen. Schon früher hatten *Levine et al.* darauf hingewiesen, daß ein Zusammenhang zwischen der Wahrnehmung postoperativer Schmerzen und dem endogenen Opiatsystem bestehen könnte, da Naloxon das Ausmaß dieser Schmerzen signifikant erhöhte [61]. Als weiterer Hinweis, daß die Übertragung und Wahrnehmung phasischer Schmerzreize in entscheidender Weise durch endorphinerge Vorgänge moduliert wird, kann unsere Beobachtung über die signifikante positive Korrelation von basalem Plasma- β -Endorphin-Spiegel und individueller Schmerztoleranz gewertet werden.

6. Zusammenfassung

Es ist bisher ungeklärt, ob Akupunktur-Analgesie ausschließlich durch Stimulation von traditionellen chinesischen Akupunkturpunkten erzielt werden kann oder ob sich durch Stimulation von Kontrollpunkten, die willkürlich oder nach neurologischen Beziehungen ausgewählt werden, ein ebenbürtiger Effekt erzielen läßt. Ausgehend von der Tatsache, daß sich durch Akupunktur die Plasma-Konzentration verschiedener endokrinologischer Parameter verändern läßt – wobei diese Veränderungen möglicherweise das physiologische Substrat der Akupunkturwirkung darstellen – sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob sich bei der Stimulation von Akupunktur- und Kontrollpunkten zwischen beiden ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die stimulationsbedingten endokrinologischen Effekte nachweisen läßt.

Bei neun gesunden männlichen Probanden wurde in einer Einfachblind-crossover-Studie die Plasma-Konzentration folgender Parameter vor, während und nach Stimulation von Akupunktur- und Kontrollpunkten bestimmt: β -Endorphin, Cortisol, Noradrenalin und Prolaktin.

Während der Stimulationsdauer von 20 Minuten wurde die Intensität des Stimulationsstroms alle 2 Minuten der Toleranzgrenze des Probanden angepaßt und die gegen Ende der Stimulationszeit maximal erreichte Intensität als Parameter der individuellen Schmerzempfindlichkeit des jeweiligen Probanden herangezogen.

Es ließ sich, hinsichtlich aller Kriterien unserer Untersuchung, zwischen Akupunktur- und Kontrollpunkten kein signifikanter Unterschied fest-

stellen. Die stimulationsbedingte Veränderung der Plasma-Konzentration von β -Endorphin, Cortisol, Noradrenalin und Prolaktin war bei Verwendung von Akupunkturpunkten nicht signifikant anders ausgeprägt, als bei Verwendung von Kontrollpunkten. Die am Ende der Stimulationszeit maximal erreichte Intensität des Stimulationsstroms war bei der Stimulation von Akupunktur- gegenüber Kontrollpunkten ohne signifikanten Unterschied. Aus diesen Gründen ließ sich die Signifikanz der Plasma-Konzentrations-Veränderung aller gemessenen Parameter über den Beobachtungszeitraum, zusammenfassend aus den Werten bei der Versuchsanordnungen berechnen.

Während des Beobachtungszeitraums von 80 Minuten veränderte sich die Plasma-Konzentration von allen gemessenen endokrinologischen Parametern hoch signifikant;

β -Endorphin: Abnahme der Plasma-Konzentration ($p \leq 0.02$, $f = 3.387$); das prozentuale Abnahme-Maximum betrug in Versuchsanordnung V1 (Akupunkturpunktstimulation): $11.7 \pm 13.8 \%$, in Versuchsanordnung V2 (Kontrollpunktstimulation): $7.3 \pm 10.4 \%$.

Cortisol: Abnahme der Plasma-Konzentration ($p \leq 0.000009$, $f = 22.851$); prozentuales Abnahme-Maximum in V1: $46.2 \pm 21.9 \%$, in V2: $44.5 \pm 17.4 \%$.

Noradrenalin: Anstieg der Plasma-Konzentration ($p \leq 0.0002$, $f = 6.238$); prozentuales Anstiegs-Maximum in V1: $+ 23.8 \pm 41.2 \%$, in V2: $+ 35.4 \pm 38.7 \%$.

Prolaktin: Abnahme der Plasma-Konzentration ($p \leq 0.00016$, $f = 7.822$); prozentuales Abnahme-Maximum in V1: $15.9 \pm 18.5 \%$, in V2: $23.2 \pm 20.4 \%$.

Die Toleranz gegenüber der Intensität des Stimulationsstroms korrelier-

te signifikant ($p < 0.05$) mit der basalen Plasma- β -Endorphin-Konzentration: je höher die Plasma-Konzentration von β -Endorphin, umso geringer war die Empfindlichkeit gegenüber den verabreichten Stromimpulsen.

Unseren Ergebnissen zufolge ist die Verwendung traditioneller Akupunkturpunkte für die Erzielung der in der Literatur beschriebenen Akupunktur-Effekte (i. e. Hypalgesie, Veränderung der Konzentration endokrinologischer Plasma-Parameter, Therapie verschiedener Schmerzsyndrome) keine „conditio sine qua non“. Kontrollpunkte, die nach überlieferter Akupunktur-Lehrmeinung für unwirksam gehalten werden, erwiesen sich hinsichtlich aller Kriterien unseres Versuchs als gleichwertig.

Streß kann nach den Ergebnissen vorliegender Untersuchung nicht als entscheidende Komponente des Wirkungsmechanismus von Akupunktur-Analgesie in Betracht gezogen werden, da die Plasma-Konzentration der Streß-Parameter Cortisol und Prolaktin hochsignifikant abnahmen.

Ebensowenig scheint ein Anstieg der Plasma- β -Endorphin-Konzentration für das Zustandekommen einer Akupunkturwirkung verantwortlich zu sein, wie die von uns nach Akupunktur beobachtete Abnahme der Plasma- β -Endorphin-Konzentration nahelegt. Weiterführende Untersuchungen sind erforderlich, um zu klären, welche Mechanismen dem stimulationsbedingten Anstieg der Plasma-Noradrenalin-Konzentration zugrundeliegen, und ob die in diesem Zusammenhang diskutierte Aktivierung α -adrenerger Bahnen auch als Ursache der von uns beobachteten Abnahme der Plasma-Cortisol-Konzentration gesehen werden kann.

7. Literatur

- 1 Abbate D, Santamaria A, Brambilla A, Paneraj AE, Di Giulio AM:
» β -Endorphin and electroacupuncture«
Lancet 2(8207): 1309, (1980)
- 2 Abbott FV, Melzack R:
»Dissociation of the mechanisms of stimulation-produced analgesia in tests of tonic and phasic pain«
in: *Advances in pain research and therapy* Vol. 5, edited by Bonica JJ, New York, (1983)
- 3 Abdulla W, Sostegno C, Frey R, Gaertner J:
»Plasma-Cortisol-Verhalten bei Operationen am Auge unter Elektrostimulationsanaesthesie«
Anaesthesist 28 (5): 243-6, (1979)
- 4 Abraham SE, Reynolds AC, Cusick JF:
»Failure of naloxone to reverse analgesia from transcutaneous electrical stimulation in patients with chronic pain«
Anesth. Analg. (Cleve.) 60: 81-4, (1981)
- 5 Ackenheil M, Fröhler M, Goldig G, Rall G, Welter D:
»Catecholaminbestimmung im Blut u. Liquor mit Hochdruckflüssigkeitschromatographie u. elektrochem. Detektor«
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 32 (II), Nr. 8 (1982)
- 6 Ackerknecht EH:
»Zur Geschichte der Akupunktur«
Anaesthesist 23: 37-8, (1974)
- 7 Adriaansen H, Gybels J, Handwerker H, Van Hees J:
»Receptive properties of human A-delta-fibers«
in: *Advances in pain research and therapy*, edited by Bonica JJ, Vol. 5, Raven Press, New York (1983)

- 8 Anderson SA, Ericson T, Holmgren E, Lindquist G:
»Elektroacupuncture: effect on pain treshold measured with electrical stimulation of teeth«
Brain Res 63: 393-6, (1973)
- 9 Anonym (Editorial):
»Endogenous opiates and their actions«
Lancet 2(8293): 305-7, (1982)
- 10 Anonym (Editorial):
»Endorphins through the eye of a needle?«
Lancet 1(8218): 480-2, (1981)
- 11 Anonym (Editorial):
»Opiate peptids, analgesia and the neurendocrine systems«
Br Med J 280(6216): 741-2, (1980)
- 12 Anonym (Editorial):
»How does acupuncture work?«
Br Med J (Clin Res) 283(6294): 746-7, (1981)
- 13 Basbaum A, Moss MS and Glazer EJ:
»Opiate and stimulation-produced analgesia: the contribution of the monoamines«
in: Advances in pain research and therapy Vol. 5, edited by Bonica JJ, Raven Press New York (1983)
- 14 Besser GM and Butler PWP:
»Cortisol circadian rhythm«
Br Med J 2: 446-447, (1967)
- 15 Bratberg G:
»Acupuncture for tennis elbow«
Pain 16: 285-8 (1983)
- 16 Buchsbaum MS, Davis GC, Bunney WE jun.:
»Naloxone alters pain perception and somatosensory evoked potentials in normal subjects«
Nature 270: 620-2, (1977)
- 17 Chang H:
»Acupuncture analgesia today«
Chin Med J 92(1): 7-16, (1979)
- 18 Chapman CR, Colpitts YM, Benedetti C, Kitaef R, Gehring JD:
»Evoked potential assessment of acupunctural analgesia«

- 19 Chapman CR, Benedetti C, Colpitts YM, Gerlach R:

»Naloxone fails to reverse pain thresholds elevated by acupuncture«

Pain 16(1): 13-31, (1983)

- 20 Chen ACN, Chapman CR, Harkins SW:

»Brain evoked potentials are functional correlates of induced pain in man«

Pain 6: 365-74, (1979)

- 21 Chen G, Jiang C, Li S, Yang B, Wang P, Yan J, He L:

»The role of the human caudate nucleus in acupuncture analgesia«

Acupunct Electrother Res. 7(4): 255-65, (1982)

- 22 Cheng RSS, Pomeranz B:

»Electroacupuncture analgesia could be mediated by at least two pain-relieving mechanisms: endorphin and non-endorphin systems«

Life Sci 25: 1957-62, (1979)

- 23 Cheng RSS, Pomeranz B:

»A combined treatment with d-amino acids and electro-acupuncture produces a greater analgesia than either treatment alone; Naloxone reverses these effects«

Pain 8: 231-6, (1980)

- 24 Chung SH, Dickenson A:

»Pain, enkephalin and acupuncture«

Nature 283: 243-4 (1980)

- 25 Clement-Jones V, McLoughlin L, Lowry PJ, Besser GM, Rees LH, Wen HL:

»Acupuncture in heroin addicts: changes in met-enkephalin and β -endorphin in blood and cerebrospinal fluid«

Lancet 2(8139): 380-3; (1979)

- 26 Clement-Jones V, McLoughlin L, Tomlin S, Besser GM, Rees LH, Wen HL:

»Increased β -endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain«

Lancet 2(8201): 946-9, (1980)

- 27 Clement-Jones V, Besser GM:

»Clinical perspectives in opioid peptides«

Br Med Bull 39(1): 95-100 (1983)

- 28 Co LL, Schmitz TH, Havdala H, Reyes A, Westerman MP:

»Acupuncture: an evaluation in the painful crises of sickle-cell anaemia«

Pain 7: 181-5, (1979)

- 29 Das S, Chatterjee TK, Ganguly A, Ghosh JJ:
»Role of adrenal steroids on electroacupuncture analgesia«
Pain 18: 135-43, (1984)
- 30 Dickenson AH, Chitour D and Le Bars D:
»Influence of serotonergic receptor blockade on diffuse noxious inhibitory controls
in the rat«
in: Adv in pain res and ther Vol. 5, edited by Bonica JJ,
Raven Press, New York (1983)
- 31 Doenicke A, Kampik G, Praetorius B, Schmid M:
»Veränderung blutchemischer Parameter bei gesunden Versuchspersonen durch
Akupunktur«
Anaesthesist 25: 235-8; (1976)
- 32 Doenicke A, Kampik G, Praetorius B, Pitterling P, Göb E, Matusczyk U:
»Elektro-Stimulations-Anaesthesie in der Abdominalchirurgie
unter bes. Berücksichtigung der selektiven proximalen Vagotomie«
Anaesthesist 25: 248-56, (1976)
- 33 Dotzauer G, Prokop O:
»Was hat es mit der Akupunktur auf sich?«
Dtsch med Wschr 103: 470-7, (1978)
- 34 Ehrenpreis S:
»D-phenylalanine and other enkephaline inhibitors as pharmacological agents:
implications for some important therapeutic application«
Acupunct Electrother Res 7(2-3): 157-72, (1982)
- 35 Facchinetti F, Sandrini G, Petraglia F, Alfonsi E, Nappi G, Genazzani AR:
»Concomittant increase in nociceptive flexion reflex treshold and plasma opioids
following transcutaneous nerve stimulation«
Pain 19: 295-303, (1984)
- 36 Fuxe K, Corrodi H, and Hökfelt T:
»Central monoamine neurons and pituitary-adrenal activity«
Progr Brain Res 32: 42-56, (1970)
- 37 Garzon J, Sanchez-Franco F, Kapcala L, Del Rio R:
»Intrinsic analgesic activity of human β -LPH in rats«
Neuropharmacology, 21: 627, (1981)
- 38 Gaw AC, Chang LW and Shaw LC:
2 Efficacy of acupuncture on osteoarthritic pain«

- N Engl J Med* 293(8): 375-8 (1975)
- 39 Gracely RH, Dubner R, Wolskee PJ, Deeter WR:
 »Placebo and Naloxone can alter postsurgical pain by separate mechanisms«
Nature 306: 264-65 (1983)
- 40 Han J, Re M, Tang J, Fan S, Xu J, Guan X:
 »The role of central catecholamine in acupuncture analgesia«
Chin Med 92(11): 793-800, (1979)
- 41 Han J, Zhou Z and Xuan Y:
 »Acupuncture has an analgesic effect in rabbits«
Pain 15: 83-91, (1983)
- 42 Han J, Xie G:
 »Dynorphin: important mediator for electroacupuncture analgesia in the spinal cord of the rabbit«
Pain 18: 367-376, (1984)
- 43 Hammerle AF, Bruecke T, Balogh D, Hoertnagl H, Leitner E:
 »Plasma Katecholamine bei herzchirurgischen und abdominalen Eingriffen unter Anwendung einer kombinierten ESA«
Anaesthesist 28(11): 523-9; (1979)
- 44 He LF, Dong WQ:
 »Activity of opioid peptidergic system in acupuncture analgesia«
Acupunct Electrother Res 8(3-4): 257-66, (1983)
- 45 Hökfelt T, Skirboll L, Lundberg JM, Dalsgaard CJ, Johansson O, Pernow B, Jancsó G:
 »Neuropeptides and pain pathways«
in: Adv in Pain Res and Ther Vol. 5, edited by Bonica JJ Raven Press, New York (1983)
- 46 Hosobuchi Y:
 »Pain relief by electrical stimulation of the central grey matter in humans and its reversal by naloxone«
Science 203: 2790-81 (1979)
- 47 Hughes J, Kosterlitz HW, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR:
 »Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity«
Nature (Lond) 258: 577-579, (1975)

48 Jeans ME:

»Relief of chronic pain by brief, intense transcutaneous electrical stimulation:
a double-blind study«

*in: Adv in Pain Res and Ther, Vol. 3, edited by Bonica JJ Raven Press,
New York (1979)*

49 Jęftinija S, Semba K, Randić M:

»NE reduces excitability of single cutaneous primary afferent C and A fibers
in the cat spinal cord.«

*in: Adv in Pain Res and Ther. Vol. 5. edited by Bonica JJ Raven Press,
New York (1983)*

50 Jensen LB, Jensen SB:

»Effect of acupuncture on tension headache and urinary catecholamine excretion«
Scand J Dent Res 90(5): 397–403, (1982)

51 Johansson F, Almay BGL, von Knorring L, Terenius L:

»Predictors for the outcome of the treatment with high-frequency TNS in patients
with chronic pain«

Pain 9: 55–61, (1980)

52 Jospe M:

»The placebo effect in healing«

Lexington Books Lexington, MA, 1978

53 Kane J, Di Scipio W:

»Acupuncture treatment of schizophrenia – report of three cases«

Am J Psychiatry 136:297–302, (1979)

54 Kellner G:

»Bau und Funktion der Haut«

Dtsch Z Akupunkt 15: 1, (1966)

55 Kenyon JN, Knight CJ and Wells C:

»Randomised double-blind trial on the immediate effects of naloxone on classical
Chinese acupuncture therapy for chronic pain«

Acupunct Electrother Res 8(1): 17–24, (1983)

56 Kiser RS, Khatami MJ, Gatchel RJ, Huang XY, Bhatia Y, Altshuler KZ:

»Acupuncture relief of chronic pain syndrome correlates with increased plasma
met-enkephalin concentrations«

Lancet 2(8364): 1394–6, (1983)

57 Kosterlitz HW:

»Opioid peptides and pain – an update«

in: Adv in Pain Res and Ther, Vol. 5, edited by Bonica JJ Raven Press

New York (1983)

58 Le Bars D, Dickenson AH and Besson JM:

»Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC)«

Pain 6: 283–304, (1979)

59 Lee SC, Yin SJ, Lee ML, Tsai WJ, Sim CB:

»Effects of acupuncture on serum cortisol level in normal Chinese«

Am J Chin Med 10(1–4): 62–9, (1982)

60 Lenhard L, Waite PM:

»Acupuncture in the prophylactic treatment of migraine headaches«

NZ Med J 96(738): 663–6, (1983)

61 Levine JD, Gordon NC, Jones RT, Fields HL:

»The narcotic agonist naloxone enhances clinical pain«

Nature 272: 826–7, (1978)

62 Lewith GT, Machin D:

»On the evaluation of the clinical effects of acupuncture«

Pain 16: 111–27, (1983)

63 Lewith GT: Field J and Machin D:

»Acupuncture compared with placebo in post-herpetic pain«

Pain 17: 361–8, (1983)

64 Lewith GT:

»Can we assess the effects of acupuncture?«

Br Med J 288: 1475–6, (1984)

65 Liu YK, Varela M and Oswald R:

»The correspondence between some motor points and acupuncture loci«

Am J Chin Med 3: 347–58, (1975)

66 Loon GR van, Hilger L, Ganong WF:

»Evidence for a hypothalamic adrenergic system that inhibits ACTH-secretion in the dog«

Fed Proc 28: 438 (1969)

67 Lynn B, Perl ER:

»Acupuncture analgesia of the skin in relation to the traditional meridian map«

J Physiol 245: 83, (1974)

68 Lynn B, Perl ER:

»Failure of acupuncture to produce localized analgesia«

Pain 3: 339-51, (1977)

69 Malizia E, Andrucci G, Paolucci D, Crescenzi F, Fabbri A, Fraioli F:

»Electroacupuncture and peripheral β -endorphin and ACTH levels«

Lancet 2 (letter) 535, (1979) Sept 8

70 Maresch O:

»Das elektrische Verhalten der Haut«

Dtsch Z Akupunkt 2: 33 (1966)

71 Masala A, Satta G, Alagna S, Zolo TA, Rovasio PP, Rassu S:

»Suppression of electroacupuncture (EA)-induced β -endorphin and ACTH release by hydrocortisone in man. Absence of effects on EA-induced anaesthesia«

Acta Endocrinol (Copenh) 103(4): 469-72, (1983)

72 Mayer DJ, Price DD and Rafii A:

»Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone«

Brain Res 121: 368-72, (1977)

73 Mendelson G, Selwood TS, Kranz H, Loh TS, Kidson MA, Scott DS:

»Acupuncture treatment of chronic low back pain«

Am J Med 74: 49-55 (1983)

74 Meyerson BA:

»Electrostimulation procedures: Effects, presumed rationale and possible mechanisms«

in: *Adv in Pain Res and Ther*, Vol. 5, edited by Bonica JJ Raven Press, New York (1983)

75 North MA:

»Naloxone reversal of morphine analgesia but failure to alter reactivity to pain in the formalin test«

Life Sci 22(4): 295-302, (1978)

76 Pomeranz B, Chiu D:

»Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated«

Life Sci 19(11): 1757-62, (1976)

77 Pomeranz B, Cheng R and Law P:

»Acupuncture reduces electrophysiological and behavioral response to noxious stimuli: pituitary is implicated«

Exp Neurol 54: 172-8, (1977)

- 78 Price DD, Rafii A, Watkins LR, Buckingham B:
»A psychophysiological analysis of acupuncture analgesia«
Pain 19(1): 27–42 (1984)
- 79 Pullan PT, Finch PM, Yuen RW, Watson FE:
»Endogenous opiates modulate release of growth hormone in response to electroacupuncture«
Life Sci 32(15): 1705–9(1983)
- 80 Reichmanis M, Marino AA and Becker RO:
»DC Skin conductance variation at acupuncture loci«
Am J Chin Med 4(1): 69–72, (1976)
- 81 Rossier J, French ED, Rivier C :
»Foot-shock induced stress increases β -Endorphin levels in blood but not brain-«
Nature 270: 618–20, (1977)
- 82 Salar G, Job I :
»Effect of transcutaneous electrotherapy on CSF β -endorphin content in patients without pain problems«
Pain 10: 169–72, (1981)
- 83 Schaer H:
»Akupunktur-Analgesie/Anaesthesie:
Placebo für Arzt und Patient?«
Schweiz Med Wschr 109(23): 865–9 (1979)
- 84 Sjoelund B, Terenius L and Eriksson M:
»Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after EAP«
Acta Physiol Scand 100(3): 382–4, (1977)
- 85 Skrabanek P:
»Acupuncture and the age of unreason«
Lancet 2 1169–71, (1984)
- 86 Spagnoletti T, Liotto M :
»Ear-acupuncture and endocrine secretion«
Boll Soc Ital Biol Sper 58(5): 197–9, (1982)
- 87 Stellpflug H, Wichings EJ, Nieschlag E:
»Operationsstreß während kombinierter Elektroakupunktur-Analgesie und Enflurane-Narkose, gemessen am Serum-Cortisol«
Prakt Anaesth 13(6): 483–8, (1978)

88 Stoelting RK:

»Opiate receptors and endorphins: their role in anaesthesiology«

Anaesth Analg (Cleve) 59(11): 874–80, (1980)

89 Sweet WH:

»Some current problems in pain research and therapy«

Pain 10: 297–309, (1981)

»Some current problems in pain research and therapy«

Pain 10: 297–309, (1981)

90 Szczudlik A, Lypka A:

»Acupuncture-induced changes in endorphin and insulin levels in human blood«

Pain (Suppl) 3rd world congress on pain of the international association for the study of pain, Sept 4–11 (1981) Edinburgh Scott.

91 Szczudlik A, Lypka A:

»Plasma immunoreactive β -endorphin and enkephalin concentration in healthy subjects before and after electroacupuncture«

Acupunct Electrother Res (2): 127–37, (1983)

92 Terenius L, Tamsen A:

»Endorphins and the modulation of acute pain«

Acta Anaesth Scand (suppl) 74: 21–4, (1982)

93 Ulett GA:

»Acupuncture treatment for pain relief«

JAMA 245(7): 768–9; (1981)

94 Umino M, Shimada M and Kubota Y:

»Effects of acupuncture anaesthesia on pituitary gland«

Bull Tokyo Med Dent Univ 31(2): 93–8, (1984)

95 Walker JB, Katz RL:

»Non-opioid pathways suppress pain in humans«

Pain 11: 347–54, (1981)

96 Wall PD:

»The gate control theory of pain mechanisms«

Brain 101:1–18; (1978)

97 Wall PD:

»The substantia gelatinosa: A gate control mechanism set across a sensory pathway«

Trends Neurosci 3: 221–4, (1980)

98 Wall PD, Woolf CJ:

»What we don't know about pain«

Nature 287 (5779): 185–6, (1980)

99 Wen HL, Ho WK et al.:

»Reduction of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol in drug addicts treated by acupuncture and electrical stimulation (AES)«

Comp Med East West 6 (1): 61–6, (1978)

100 Wen HL:

»Clinical experience and mechanism of acupuncture and electrical stimulation (AES) in the treatment of drug abuse«

Am J Chin Med 8 (4): 349–53, (1980)

101 Wen HL, Ho WK et al.:

»Immunoassayable β -endorphin level in the plasma and CSF of heroin addicted and normal subjects before and after electroacupuncture«

Am J Chin Med 8(1–2): 154–9, (1980)

102 Willer JC, Roby A et al.:

»Comparative effects of electroacupuncture and transcutaneous nerve stimulation on the human blink reflex«

Pain 14: 267–78, (1982)

103 Zhang AZ, Pan XP et al.:

»Endorphins and acupuncture analgesia«

Chin Med J 93(10): 673–80, (1980)

Lebenslauf

Ich wurde am 16. Juli 1954 als zweites von drei Kindern des Speditionskaufmanns Ernst F. Heller und seiner Ehefrau Juliane in Baden-Baden geboren.

Von 1960 bis 1965 besuchte ich die Volksschule in Grafrath; von 1965 bis 1971 das humanistische Gymnasium der Benediktinerabtei Ettal und ab 1971 das humanistische Karls-Gymnasium in München-Pasing, wo ich 1974 das Reifezeugnis erhielt.

Nach verschiedenen Auslandsreisen studierte ich zunächst an der Universität München von 1975 bis 1976 Völkerkunde und Philosophie, besuchte 1977 eine private Musikschule und begann 1978 das Studium der Humanmedizin in Heidelberg. Ab 1980 setzte ich das Studium an der Universität München fort und legte dort 1984 das Staatsexamen ab.

